KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI ANGEBORENEN FEHLBILDUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES UND ABDOMENS

Waltraud Radtke

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0015

Aus der Kinderchirurgischen Klinik
der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. W.Ch. Hecker

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI ANGEBORENEN FEHLBILDUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES UND ABDOMENS

Eine retrospektive Studie an 288 Patienten von 1970 - 1974
aus der Kinderchirurgischen Klinik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Waltraud Radtke

aus
München
1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J.-D. Murken
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W.Ch. Hecker
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 6. Dezember 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T

Seite

A Einleitung 1

B Material und Methodik 3

C Angeborene Fehlbildungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes und Abdomens 9

1. Ö S O P H A G U S

1.1 Entwicklungsgeschichte 9

1.2 Ösophagusatresie

1.2.1 Pathogenese 10

1.2.2 Pathologische Anatomie 12

1.2.3 Eigene Fälle und Diskussion 12

2. I N T E S T I N A L T R A K T

2.1 Dünndarm - Dickdarm

2.1.1 Entwicklungsgeschichte 19

2.1.2 Pathogenese der Stenosen und Atresien 20

2.1.3 Pathologische Anatomie 21

2.1.4 Eigene Fälle und Diskussion

2.1.4.1 Duodenalstenose 23

2.1.4.2 Duodenalatresie 27

2.1.4.3 Stenosen und Atresien des Jejunum und Ileum 31

2.1.4.4 multiple Dünndarmatresien 33

2.1.4.5 Sigmaatresie 36

2.2 Rektum - Anus

2.2.1 Entwicklungsgeschichte 38

2.2.2 Pathogenese der Stenosen und Atresien 39

2.2.3 Pathologische Anatomie 40

2.2.4 Eigene Fälle und Diskussion

2.2.4.1 Rektumatresie 42

2.2.4.2 Analstenose 43

2.2.4.3 Analatresie 44

2.3 Megacolon congenitum (M.Hirschsprung)
2.3.1 Entwicklungsgeschichte 56
2.3.2 Pathogenese 56
2.3.3 Pathologische Anatomie 57
2.3.4 Eigene Fälle und Diskussion 58

3. A B D O M E N

3.1 Omphalocele
3.1.1 Entwicklungsgeschichte 67
3.1.2 Pathogenese 68
3.1.3 Pathologische Anatomie 69
3.1.4 Eigene Fälle und Diskussion 69

3.2 Gastroschisis
3.2.1 Entwicklungsgeschichte 78
3.2.2 Pathogenese 79
3.2.3 Pathologische Anatomie 80
3.2.4 Eigene Fälle und Diskussion 80

D Diskussion 87

E Zusammenfassung 101

F Literaturverzeichnis 103

A E I N L E I T U N G

Angeborene Fehlbildungen haben ihre Ursache in Entwicklungsstörungen während der Embryogenese, also etwa im ersten Trimenon. Postnatal sind diese Anomalien in der Kinderchirurgie vielfach operativ korrigierbar; als weiteres Problem neben der effektiven Therapie stellt sich aber auch die Frage nach der Prophylaxe solcher Mißbildungen.

Diese Prophylaxe besteht zum einen darin, herauszufinden, durch welche Noxen solche Mißbildungen hervorgerufen werden können. Eltern, die sich an den Arzt wenden, weil entweder ihr Kind oder eines in der Verwandtschaft überraschend mit einer Fehlbildung geboren wurde, müssen zum anderen neben diesen möglichen Noxen über Erblichkeit, Häufigkeit und Wiederholungsrisiko aufgeklärt werden, um ihnen eine verantwortungsbewußte Entscheidung für oder gegen ein weiteres Kind zu ermöglichen.

Es ist deshalb das Ziel dieser Arbeit, anhand eines Krankengutes von 288 der insgesamt 13194 Patienten der Kinderchirurgischen Klinik innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren (1970 - 1974), unter Berücksichtigung von Familien-, Schwangerschafts- und Geburtsanamnese, die Erblichkeit, zusätzliche Fehlbildungen und möglicherweise in Betracht zu ziehende Ursachen der angeborenen Fehlbildungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes und Abdomens zu prüfen.

Vor allem ist das Ziel, festzustellen, ob familiäre Häufungen der Mißbildungen auftraten. Dazu scheint eine katamnestische Untersuchung besonders geeignet, da damit Fehler der Interessantheitsauslese (familiäre Fälle werden fast immer publiziert) vermieden werden.

Die praktische Anwendung dieser Untersuchung erfolgt bei der genetischen Beratung von Eltern, denen ein Kind mit einer der zu beschreibenden Fehlbildungen geboren wurde.

B M A T E R I A L U N D M E T H O D I K

Für diese Arbeit stand das Krankengut der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinderspital zur Verfügung.

Unter dem gesamten Patientengut der Jahre 1970 - 1974 fanden sich 288 Fälle mit folgenden Fehlbildungen:

Atresien des Ösophagus	41
Stenosen und Atresien des Dünn- und Dickdarmes	41
Stenosen und Atresien des Rektum und Anus	78
Megacolon congenitum (M. Hirschsprung)	75
Omphalocele	28
Gastroschisis	25
insgesamt	288

Diese Fälle wurden erstens katamnestisch anhand der Krankengeschichten und zweitens anhand von Fragebogen (Abb.1), die an die Eltern verschickt worden waren, ausgewertet. Der Zweck der Fragebogen war, genaue Angaben über Familien-, Schwangerschafts- und Geburtsanamnese zu erhalten. In der Familienanamnese sollte festgestellt werden, ob weitere angeborene Mißbildungen oder sogar dieselbe wie die des Patienten bekannt sind, um einen Stammbaum anfertigen und eine mögliche Vererbung diskutieren zu können. Neben dem Alter der Eltern wurde bei der Schwangerschaftsanamnese nach möglichen Noxen wie Strahlen, Medikamente, Erkrankungen und nach früheren Fehl- oder Totgeburten gefragt, um Besonderheiten herauszufinden. Bei der Geburtsanamnese war vor allem der Geburtstermin (Frühgeburt oder Übertragung) und die Menge des Fruchtwassers von Bedeutung.

Dem Fragebogen wurden folgende Definitionen zugrunde gelegt: Man spricht von einer F e h l g e b u r t , wenn die Schwangerschaft vor der 28. Woche beendet wird, von einer T o t g e b u r t , wenn der Fetus intrauterin jenseits der 28. Woche ab-

Abb.1

KINDERPOLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. med. H. Spiess

8 München 2,
Pettenkoferstraße 8a

Fernsprecher:
Vermittlung 5 99 41
oder Durchwahl 59 94

Sehr geehrte .....,

Ihr ..... war ..... in der Kinderchirurgischen Klinik der Universität im Dr.v.Haunerschen Kinderspital zur Behandlung .....

Gemeinsam mit Herrn Prof.Dr.Hecker möchten wir heute, um einen besseren Überblick über das Krankheitsbild zu bekommen, einige Fragen an Sie richten und wir bitten Sie sehr herzlich, diese so ausführlich wie möglich zu beantworten. Ihre Antworten sind von größter Wichtigkeit für die Behandlung und Beratung anderer Familien; natürlich unterliegen Ihre Angaben der ärztlichen Schweigepflicht.

1. Gibt es bei Ihnen selbst oder in Ihrer Verwandtschaft noch einmal dieselbe Krankheit ?

   nein☐ ja☐ welches Familienmitglied .....

2. Gibt es andere angeborene Krankheiten ?

   nein☐ ja☐ welche Krankheit .....

   welches Familienmitglied .....

3. Wieviele Kinder haben Sie außer der Patientin/dem Patienten und wie alt sind diese ? Gibt es angeborene Krankheiten oder Entwicklungsstörungen bei diesen Kindern ?

   1.) ....

   2.) ....

   3.) ....

   4.) ....

   5.) ....

4. Sind darunter auch Zwillinge ? nein☐ ja☐

5. Wie alt sind Sie und Ihr Ehepartner ?

   ....

6. Sind bei Ihnen selbst (den Eltern) Anzeichen einer angeborenen Krankheit bekannt ?

   ja, die gleiche ☐ eine andere ☐ welche ..... Vater ☐ Mutter ☐ beide ☐

7. Waren Sie beide immer gesund ? .....

8. Sind bei Ihnen, dem Vater oder bei Ihnen, der Mutter, Geschwister oder Geschwisterkinder von der gleichen Krankheit befallen?

   nein ☐ ja ☐ welche .....

   Anzahl der Geschwister von Ihnen, dem Vater: Brüder ☐ Schwestern ☐

   Wieviele Kinder haben Ihre Brüder und Schwestern ? .....

   Anzahl der Geschwister von Ihnen, der Mutter: Brüder ☐ Schwestern ☐

   Wieviele Kinder haben Ihre Brüder und Schwestern ? .....

9. Gibt es in Ihrer Familie eine Verwandtenehe ? nein ☐ ja ☐

10. Sind Sie, die Eltern, untereinander verwandt ? nein ☐ ja ☐

Schwangerschaftsverlauf :

11. Bestanden während der Schwangerschaft Krankheiten ?
    z.B.Röteln, Toxoplasmose, Mumps, Masern, Windpocken, Kinderlähmung, Tuberkulose, chronische Infektionen, Gelbsucht etc.

    Wenn ja, in welchem Schwangerschaftsmonat ? nein ☐

    ....
    Krankheit Monat

12. Wie ist der Name und die Adresse Ihres Haus- oder Frauenarztes, der Sie während der Schwangerschaft betreut hat ?

    .....

13. Mußten Sie sich vor oder während der Schwangerschaft einer Untersuchung oder Therapie mit Röntgen- oder anderen Strahlen unterziehen ?

    nein ☐ ja ☐ was wurde geröntgt ? .....

14. Haben Sie während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen ?
    z.B.Schmerzmittel, Schlafmittel, Hormone (Pille, Cortison), Mittel gegen Übelkeit, anregende Mittel, Abführmittel

    ..... nein ☐

15. Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht ? nein ☐

    Gelegentlich ☐ bis 1o ☐ bis 2o ☐ Zigaretten pro Tag
    bis 3o und mehr ☐

    Bis zum 3. Monat ☐ bis zum 6. Monat ☐ ganze Schwangerschaft ☐

16. Tranken Sie Alkohol ? nein ☐ ja ☐

17. Traten im 1. - 3. Monat oder später Blutungen auf ?
Wenn ja, wann ? ..... Monat ..... nein ☐

18. Litten Sie unter besonders starkem Erbrechen ?
Wenn ja, in welchem Monat ..... nein ☐

19. Wissen Sie, wie hoch Ihr Blutdruck während der Schwangerschaft war ? .....

20. Hatten Sie vor dieser Schwangerschaft
Zyklusstörungen ☐ Fehlgeburten ☐ Totgeburten ☐
Wann ? ..... nein ☐

21. Bestand eine Blutgruppenunverträglichkeit ? nein ☐ ja ☐

Geburtsverlauf :

22. War die Geburt termingerecht ?
zu spät ☐ um wieviel .....
zu früh ☐ um wieviel .....

23. Ihr wievieltes Kind war die Patientin/der Patient ? .....
War es eine Zwillingsgeburt ? nein ☐ ja ☐

24. Normalgeburt ☐ Kaiserschnitt ☐
Zangengeburt ☐ andere Besonderheiten .....

25. Fruchtwasser : Menge normal ☐ zu viel ☐ zu wenig ☐

Ich bedanke mich sehr herzlich für Ihre Mitarbeit und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

J. D. Murken

Prof. Dr. J. D. Murken

stirbt (Schmidt-Matthiesen 1975).

Die normale T r a g z e i t beträgt 40 Schwangerschaftswochen; liegt der Geburtstermin zwischen der 29.-38. Woche, so spricht man von einer F r ü h g e b u r t. Eine Ü b e r t r a g u n g liegt dann vor, wenn der errechnete Geburtstermin um 14 Tage oder mehr überschritten wird (Schmidt-Matthiesen 1975).

Die Bildung des F r u c h t w a s s e r s steht mit der Resorption im Gleichgewicht. Der Fetus schluckt ab dem 5. Monat Fruchtwasser, das im Darm resorbiert wird. Bei Ösophagus- oder Duodenalatresien wird die Flüssigkeitsregulation verhindert, es kommt zu einem Hydramnion (Schmidt-Matthiesen 1975, Jones 1976). Die Menge nimmt bis zur 38. Woche stetig zu, später, besonders bei Übertragung des Kindes, nimmt sie wieder ab (Oligohydramnion) (Schmidt-Matthiesen 1975).

Grüne Färbung des normalerweise farblosen Fruchtwassers spricht für vorausgegangenen Sauerstoffmangel (z.B. durch Überalterung der Plazenta); es kommt zu Hypoxie mit Mekoniumabgang in das Fruchtwasser. Eine Gelbfärbung läßt auf einen Morbus haemolyticus fetalis schließen (Schmidt-Matthiesen 1975).

Von perinataler M o r t a l i t ä t spricht man bei Absterben des Kindes vor der Geburt bis zum 7. Tag post partum (Schmidt-Matthiesen 1975).

Von den 288 Fragebögen wurden 217 (75,3%) beantwortet, 25 (8,6%) nicht beantwortet, 46 Familien (16,1%) waren unbekannt verzogen.

18 der 217 Familien wurden noch einmal angeschrieben, da eine weitere angeborene Fehlbildung in der Verwandtschaft angegeben worden war. Zur exakten Aufzeichnung der Stammbäume dieser Familien wurde nach der Zahl der Geschwister (Brüder und Schwestern) des Patienten, dessen Eltern einschließlich des genauen Verwandtschaftsgrades des Familienmitgliedes mit der weiteren angeborenen Anomalie gefragt.

Folgende Symbole werden bei den Stammbäumen in den einzelnen Kapiteln verwendet:

männlich

weiblich

Proband

Ehepaar

Krankheitsträger

Abort

C ANGEBORENE FEHLBILDUNGEN IM BEREICH DES GASTROINTESTINAL-TRAKTES UND ABDOMENS

1. ÖSOPHAGUS

1.1 Entwicklungsgeschichte

In der 3. Woche ist der Respirationstrakt in Form einer Rinne (Laryngotrachealrinne) an der ventralen Wand des Vorderdarmes, kaudal des Kiemendarmes, angelegt. Die Trennung der ventralen Trachea vom dorsalen Ösophagus erfolgt ungefähr in der 4. Woche (ab dem 23./24. Tag) durch das Septum oesophagotracheale, das von kaudal nach kranial entsteht und dessen Lage äußerlich durch die Ösophagotrachealfurche (Sulcus tracheo-oesophageus) zu erkennen ist (Abb.2). Das Septum wird durch Einschnürung des gemeinsamen Rohres gebildet, indem sich die gegenüberliegenden Epithelien aneinanderlegen und bis zum 30./32. Tag zu einer Scheidewand verschmelzen (Töndury 1975, Starck 1965).

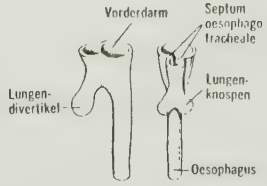


Abb.2. Entstehung des Septum oesophagotracheale (3. Woche) (Langman 1972)

Im Bereich des Kehlkopfes bleibt die Verbindung von Trachea zu Ösophagus erhalten. Damit ist der Vorderdarm in einen ventralen Abschnitt, den Respirationstrakt, und einen dorsalen Abschnitt, den Ösophagus, unterteilt (Abb.3) (Starck 1965, Langman 1972).

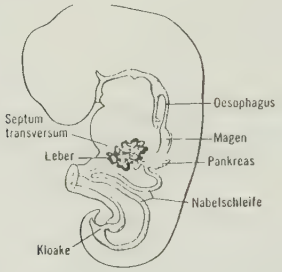


Abb.3. Etwa 32 Tage alter Embryo mit fertiger Trennung von Ösophagus und Respirationstrakt (Langman 1972)

Im 2. Monat kommt es zu einem starken Längenwachstum des Ösophagus und zu einer Epithelzellproliferation, die bis zum Verschluß des Lumens führen kann. Durch anschließende Vakuolenbildung bis zum 3. Monat wird das Lumen wiederhergestellt (Hecker 1962, Starck 1965).

1.2 Ösophagusatresie

1.2.1 Pathogenese

Die Entstehungsperiode der Ösophagusatresie liegt nach Myers und Aberdeen (1979) zwischen dem Ende der 3. und der 6. Woche. Über den Entstehungsmechanismus gibt es noch keine endgültig gesicherte Erklärung. Sie berichten von möglichen Gefäßanomalien, wodurch Druck auf den sich entwickelnden Ösophagus ausgeübt wer-

den könnte.

Hecker (1962) hält die folgende Theorie für die wahrscheinlichste, die die Ösophagusatresie und die Ösophagotrachealfistel in einem Entwicklungsgang zu erklären versucht. Wenn es bei der Abschnürung der Lunge vom Ösophagus zu einer Verdrehung der Septierungsebene kommt, wird das distale Ende des Septums an der Hinterwand des Vorderdarms fixiert und es bildet sich eine Ösophagotrachealfistel und ein oberer Ösophagusblindsack aus. Das Muskelgewebe ist von dieser Fehlbildung nicht betroffen und stellt als Strang die Verbindung zwischen Fistel und Blindsack dar (Abb.4c). Ist die Verdrehung nicht sehr ausgeprägt, bleibt das Septum in der Mitte des Vorderdarms liegen und damit entsteht nur eine Ösophagotrachealfistel (Abb.4b). Eine weitere Möglichkeit der Ausbildung einer Fistel ist die unvollständige mediale Vereinigung der von lateral vorwachsenden, die das Septum bildenden Leisten (Abb.4d). Bei dorsaler, bis an die Hinterwand reichender Krümmung des Septums resultiert eine reine Ösophagusatresie (Abb.4e).

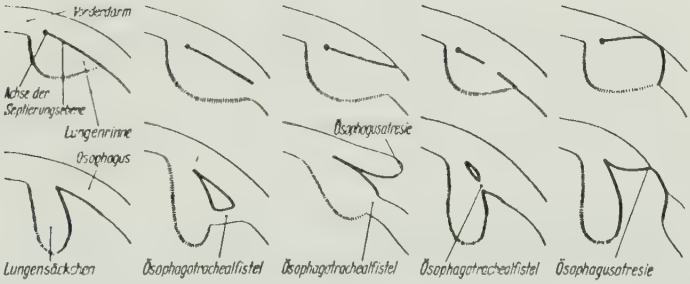


Abb.4. Schema zur Theorie der Entstehung der Ösophagusatresie und Ösophagotrachealfistel (Hecker 1962)

1.2.2 Pathologische Anatomie

Die Ösophagusatresie tritt am Übergang vom oberen zum mittleren Ösophagus in Höhe der Bifurcatio tracheae auf. Vogt (1929) teilte sie in folgende Typen ein (Abb.5):

I. Totale Ösophagusatresie
II. Oberer und unterer Blindsack
III. Ösophagusatresie mit Ösophagotrachealfistel
  A. Fistel vom oberen Blindsack
  B. Fistel vom unteren Blindsack, 90%
  C. Fistel von beiden Blindsäcken
H-Form: Ösophagotrachealfistel ohne Ösophagusatresie

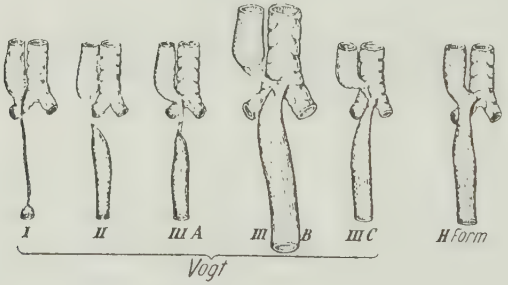


Abb.5. Einteilung der Ösophagusatresien (Vogt 1929)

1.2.3 Eigene Fälle und Diskussion

In dem gesamten Krankengut finden sich 41 Fälle mit Ösophagusatresie, davon 15 Erstgeborene, 16 Zweitgeborene, 7 Drittgeborene und 3 Mehrgeborene. Das Verhältnis von männlichem zu weiblichem Geschlecht beträgt 21:20, also 1:1. Tünte (1968a) und Holder und Ashcraft (1973) weisen auf dasselbe Geschlechtsverhältnis hin.

Über die Häufigkeit der Ösophagusatresie werden in der Litera-

tur folgende Zahlen angegeben:

Hecker (1962)	1:3600
Herzog (1971)	1:3000
Lehmann (1972)	1:3000
Johnson und Holder (1973)	1:3000
Töndury (1975)	1:1000
Weyers (1976)	1:3000
Betke (1977)	1:2500
Myers und Aberdeen (1979)	1:1300 - 1:4500

Man kann also von einer durchschnittlichen Häufigkeit von 1:3000 sprechen, wobei man sicher bei Obduktion aller Totgeburten und Aborte eine noch zunehmende Häufigkeit feststellen würde. Nach Lassrich (1974) sind 1/4 aller angeborenen Verschlüsse des Intestinaltraktes Ösophagusatresien; Nixon und Wilkinson (1963) und Rehbein (1976) finden sie so häufig wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter lag zwischen 19 und 42, das der Väter zwischen 23 und 46 Jahren (Tab.1).

Tab.1. Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Ösophagusatresie

Alter	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50
Mütter	2	13	10	8	4	1	
Väter		3	8	18	5	1	1

In einem Fall litt das erste Kind der Eltern, deren drittes Kind mit Ösophagusatresie geboren wurde, an Aufwachkrämpfen. Bei einer zweiten Familie hat das erste Kind einen hochgradigen Hörschaden und eine Cataracta congenita am rechten Auge aufgrund einer Rötelninfektion der Mutter während des ersten Trimenons der Schwangerschaft. Das zweite Kind ist unser Patient mit Ösophagusatresie.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Über Zyklusstörungen vor der betreffenden Schwangerschaft berichteten 3 Mütter.
4 Mütter hatten einmal eine Fehlgeburt gehabt, zwei davon mens V, 2 Mütter nannten je 2 Fehlgeburten. In einem Fall wurden außer einer Fehlgeburt zwei Interruptiones angegeben.
Bei 34 Frauen waren Auffälligkeiten in der Schwangerschaft zu erfahren: 3 Mütter hatten während der gesamten 9 Monate eine bis zu 20 Zigaretten pro Tag geraucht, eine Mutter bis 30 und mehr.
In einem Fall wurde gelegentlicher Alkoholgenuß angegeben.
9 Mütter nahmen folgende Medikamente ein: Antiemetika, Analgetika (Optalidon, Ergosanol), Schlafmittel, Antitussiva, Laxantien, gegen Varizen und Diarrhoe (Mexaform) und außerdem Duogynon.
Eine Mutter wurde im zweiten Monat gegen Tollwut geimpft.
In 3 Fällen wurde geröntgt: Zähne, Lunge mens II, Struma.
Erbrechen wurde fünfmal ausdrücklich erwähnt, in zwei Fällen im ersten Drittel, einmal im dritten Drittel und einmal während der gesamten Gravidität.
Blutungen kamen insgesamt in 6 Fällen vor: mens I, II, III/IV und VII.
6 Mütter berichteten von folgenden Erkrankungen während der Gravidität: Keuchhusten mens V-IX, chronische Bronchitis, Diabetes mellitus, Kreislaufstörungen und Sturz von einer Leiter mens III.

Von den 41 Kindern mit Ösophagusatresie ist bei 19 ein Hydramnion angegeben; nach Hecker (1975) besteht bei Ösophagusatresie immer ein Hydramnion, so daß nicht auszuschließen ist, daß die Angaben der Eltern unvollständig sind. Holder und Ashcraft (1973) führen die Entstehung eines Hydramnion darauf zurück, daß der Fetus durch die Atresie unfähig ist, das Fruchtwasser zu verschlucken und daß als Folge davon die hohe Frühgeburtenrate bei dieser Fehlbildung erklärbar ist. Hecker (1962) spricht von einer Frühgeborenenrate von 34%, Mellins und Blumenthal (1964) von 52% und Herzog (1971) von 30-40%. Unter den 41 Patienten fanden sich 17 Frühgeborene (41%) und 4 Übertragungen.

Zum Geburtsverlauf wurde angegeben: fünfmal eine Sectio, drei-

mal eine Geburtseinleitung, zweimal Nabelschnurinsertio und ein vorzeitiger Blasensprung, einmal zwei Fruchtblasen und eine Placenta accreta.

Die perinatale Mortalität ist gegenüber den anderen hier beschriebenen angeborenen Krankheiten signifikant erhöht: 11 Kinder (27%) waren innerhalb der ersten Woche verstorben. Dies liegt sicher an den zum Teil schwerwiegenden weiteren Fehlbildungen der Patienten mit Ösophagusatresie.

c) Nebendiagnosen

Von den 41 Patienten wiesen 37 eine Ösophagotrachealfistel auf. Nach der Einteilung von Vogt (1929) waren die Typen folgendermassen verteilt:

Typ II	4
Typ IIIB	32
Typ IIIC	1

Zusätzliche Mißbildungen kommen bei der Ösophagusatresie häufig vor: bei Holder e.a. (1964) in 52%, Mellins und Blumenthal (1964) in 26%, Herzog (1971) 48%, Myers und Aberdeen (1979) in 30-40% der Fälle, besonders kardiovaskulär und intestinal. Die folgende Tabelle zeigt die neben der Ösophagusatresie bei 22 Kindern (54%) diagnostizierten Fehlbildungen (Tab.2).

Weyers (1976) beschrieb 1964 das Syndrom der "Atresia multiplex congenita". Er stellte fest, daß zusammen mit der Ösophagusatresie noch andere Atresien auftreten (Polyatresie), entweder Duodenal- oder Dünndarmatresie oder noch häufiger Rekto-Analatresie oder -agenesie. Als weitere Anomalien nennt er solche des Kreuzbeins neben Nieren- und Genitaldysplasien, die sich manchmal durch eine Hypoplasie im Radialsegment der Hand (Daumen) ankündigen. Einen entsprechenden Fall beschrieb er 1976. Als weitere Mißbildung, die in Kombination mit Ösophagus- und Analatresie entdeckt wurde, berichtet Weyers von einer Pulmonalvenenatresie.

Bei 4 Kindern ist die Ösophagusatresie Nebenbefund bei Trisomie 21, in einem Fall bei Trisomie 18.

Tab.2. Zusätzliche Fehlbildungen bei 22 von 41 Fällen von Ösophagusatresie

Gastrointestinaltrakt:		Urogenitalsystem:	
Anal- und Rektumatresie	8	Megaureter	2
Duodenalstenose	1	Ureterabgangsstenose	1
Duodenalatresie	1	Uterocele vesicalis	1
dystoper Anus	1	Genitalmißbildung	1
Malrotation	1	Hydrocele	1
Ösophagusdivertikel	1	Leistenhoden	1
Hiatusinsuffizienz	1		
Magenfistel	1	Nieren:	
Pylorusstenose	1	dystrophe Niere	1
Cardiainsuffizienz	1	Nierenaplasie	1
		Verschmelzungsnieren	1
Herz:		Nierenagenesie	1
Vitium cordis	6	Hufeisenniere	1
Pulmonalstenose	1	Hydronephrose	1
Sonstige:			
Wirbelsäulendysplasie	1	Meningomyelocele im Lumbalbereich	1
hyaline Membranen	1	Hydrocephalus	1
Pancreas anulare	1	Mikrocephalus	1
Omphalocele	1	Hexadaktylie	2
Gaumenspalte	1	Fingerbeugestellung	1
Aplasie des Tractus und Bulbus olfactorius	1	Klumpfuß	1

d) Kasuistik

Unter den 41 Kindern mit Ösophagusatresie gibt es ein Kind, in dessen Familie noch einmal dieselbe Anomalie bekannt ist:

D.,P., männlich, geb. 20.1.71

Der Knabe kam als erstes Kind gesunder Eltern mit einer Ösophagusatresie und Ösophagotrachealfistel (Vogt IIIB) zur Welt. Das 2. Kind, ein Mädchen, wurde 1976 gesund geboren.

Die Cousine des Vaters, die Tochter der Schwester seiner Mutter, hatte ebenfalls eine Ösophagusatresie, wie die folgende Abb.6 zeigt.

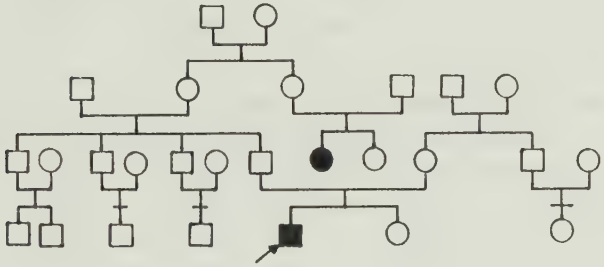


Abb.6. Stammbaum der Familie D.
Ösophagusatresie bei dem Patienten und der Cousine des Vaters

Die als Nebenbefund bei Trisomie 21 (M. Down) und Trisomie 18 (M. Edwards) diagnostizierten Ösophagusatresien entsprechen den Angaben von Töndury (1975), der es deswegen und aufgrund von drei Berichten über je zwei Kinder mit Ösophagusatresie in der gleichen Familie für wahrscheinlich hält, daß außer exogenen auch genetische Faktoren bei der Entstehung der Mißbildung eine Rolle spielen können. Auch Witkowski und Prokop (1976) stellen eine Häufung der Atresie neben Trisomie 18 und 21 fest.

Murken e.a. (1969) beschreiben zwei Fälle mit familiärem Auftreten von Ösophagusatresie.

Engel e.a. (1970) berichten von einer Mutter und ihrem Kind, die beide mit Ösophagusatresie und Ösophagotrachealfistel geboren wurden. Während der Schwangerschaft der Mutter bestand zusätzlich ein Hydramnion. In diesem Fall kann man mit großer Wahrscheinlichkeit von einem genetischen Faktor ausgehen.

Trotz dieser einzelnen familiären Fälle kann man sicher nicht von genetischen Faktoren bei der Genese der Ösophagusatresie sprechen. Aus den Untersuchungen dieser Arbeit läßt sich auch nicht auf eine bestimmte Noxe schließen, die dafür verantwortlich zu machen wäre, so daß man, wie Myers und Aberdeen (1979), eine multifaktorielle Genese annehmen kann. Auch Lehmann (1972) und Weyers (1976) kommen zu demselben Ergebnis.

Unter dieser Voraussetzung ist das Risiko der Wiederholung für Geschwister von Patienten, ebenso wie für Kinder der Patienten, sicher nicht erhöht (Holder und Ashcraft 1973).

2. INTESTINALTRAKT

2.1 Dünndarm - Dickdarm

2.1.1 Entwicklungsgeschichte

Die Darmanlage aus Vorder-, Mittel- und Hinterdarm faltet sich langsam vom Dottersack ab und bildet zunächst eine Rinne, die kranial und kaudal blind endet (Abb.7). Mit zunehmendem Wachstum und fortschreitender Krümmung des Darmes schließt sich die Rinne zum Rohr und die vorher breite Verbindung zwischen Dottersack und Darm verengt sich bis auf einen schmalen Stiel, den Ductus omphaloentericus, der bis zum Ende des ersten Monats zugrunde geht.

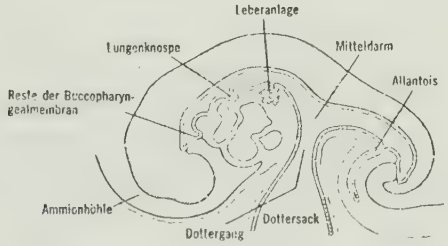


Abb.7. Sagittalschnitt durch einen Embryo am Ende des ersten Monats (Langman 1972)

Damit besteht keine Verbindung mehr zwischen intra- (Darmkanal) und extraembryonaler (Dottersack) Darmanlage. Gleichzeitig mit dem starken Längenwachstum bildet der Mitteldarm, der dem Dünndarm entspricht, die Nabelschleife (Abb.8). Aus dem kranialen Teil der Schleife entstehen der distale Anteil des Duodenums (der proximale entsteht aus dem unmittelbar auf die Magenanlage folgenden Teil des Darmes), das Jejunum und ein Teil des Ileum, aus dem kaudalen Teil der untere Abschnitt des Ileum,

das Caecum mit Appendix, das Colon ascendens und beide proximalen Drittel des Colon transversum. Das distale Drittel des Colon transversum, Colon descendens, Colon sigmoideum und ein Teil des Rektum werden aus dem embryonalen Enddarm gebildet.

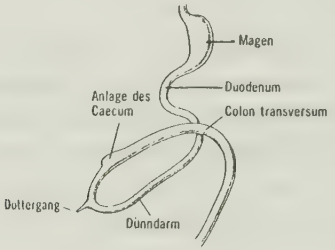


Abb.8. Schematische Darstellung der Nabelschleife (Langman 1972)

Da der Darm in der sich langsamer vergrößernden Leibeshöhle keinen Platz mehr findet, entwickelt er sich extraembryonal weiter (physiologischer Nabelschnurbruch), wo er auch seine Drehung vollzieht. Im dritten Monat erst kommt es zur Rückverlagerung in die Bauchhöhle (Hecker 1962, Starck 1965, Ferner 1967).

2.1.2 Pathogenese

In der Entwicklung des Duodenums kommt es um die 6./7. Woche (Boyden e.a. 1967) zu einer Epithelproliferation, die bis zum Verschluß des Lumens führen kann. Durch Vakuolenbildung wird, wie beim Ösophagus, die Durchgängigkeit des Lumens bis zur 11. Woche wiederhergestellt. Ist dieser Vorgang unvollständig, bildet sich eine Duodenalstenose aus, bleibt das Lumen verschlossen, kommt es zur Duodenalatresie (Lynn und Espinas 1959, Lynn 1979). Diese Fehlentwicklung bezeichnet Lynn (1979) als Intrinsic-Form im Gegensatz zur Extrinsic-Form, bei der das Duodenum von außen durch Briden, Malrotation oder ein Pancreas anulare

komprimiert wird. Das Pancreas anulare entwickelt sich durch Persistenz der ventralen Anlage und abnormer Wachstumsintensität einzelner frühembryonaler Pankreasabschnitte, sog. aberrierender Tubuli, um die 8. Woche (Wilkinson 1963, Starck 1965, Seifert 1974).

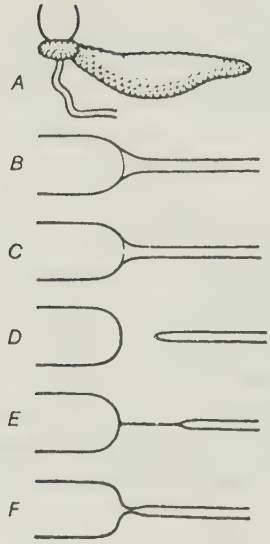
Kreipe (1968) nennt als sensible Phase für die Entstehung einer Duodenalstenose den 41.-43. Tag, für die Duodenalatresie den 40.-45. Tag post menstruationem (= 1. Tag der letzten Regel).

Am Jejunum, Ileum und Colon konnte Louw (1959) durch Experimente mit trächtigen Hündinnen (Unterbindung eines Darmgefäßes bei den Embryonen führte zu Atresien oder Stenosen des Dünn- bzw. Dickdarmes (Louw und Barnard 1955)) nachweisen, daß die lokale Unterbrechung der Blutversorgung im entsprechenden Darmabschnitt Stenosen bzw. Atresien zur Folge hat. Die Ursache dieses Sauerstoffmangels ist ein Volvolus, eine Invagination oder eine Hernienbildung des Darmes während der Entwicklung und Drehung (Louw 1966, Benson e.a. 1968).

2.1.3 Pathologische Anatomie

Duodenalatresien stellen 1/3 der Dünndarmatresien dar (Lehmann 1972) und befinden sich zu 80% (Fonkalsrud 1973) bis 95% (Benson und Lloyd 1961) kaudal der Papilla Vateri.

Beim Duodenum unterscheidet man folgende Formen der Stenosen und Atresien (Abb.9):



A Pancreas anulare

B Diaphragma-Atresie

C Membran mit feiner oder größerer Öffnung (Stenose oder Atresie)

D Zwei Blindsäcke ohne Verbindung

E Verbindung beider Blindsäcke durch lumenlosen Strang

F Stenose durch Einengung des Lumens

Abb.9. Formen der Duodenalstenose und -atresie (Rehbein 1976)

Louw (1959) beschreibt 4 Formen von Dünn- und Dickdarmverschlüssen:

Stenose

Atresie Typ I, bei der ein oder mehrere Septen das Lumen verschließen

Atresie Typ II, bei der die beiden Blindsäcke durch einen schmalen Strang miteinander verbunden sind

Atresie Typ III, bei der die beiden Blindsäcke ohne Verbindung sind und das Mesenterium an der Stelle des fehlenden Segmentes einen V-förmigen Defekt aufweist (Abb.10).

Im Jejunum und Ileum fand Hays (1973) folgende Verteilung: Typ I 19%, Typ II 31%, Typ III 45%, Stenose 5%. Die Verteilung im Colon ist nach Touloukian (1973a) bei Typ I 29%, Typ II 18% und Typ III 53%.

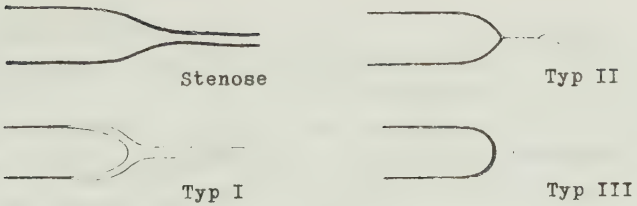


Abb.10. Formen der Dünn- und Dickdarmverschlüsse (Halsband und Rehbein 1969)

2.1.4 Eigene Fälle und Diskussion

2.1.4.1 Duodenalstenose

Unter der Diagnose Duodenalstenose ist von 16 Kindern zu berichten; das Verhältnis von 8 Knaben zu 8 Mädchen beträgt 1:1. Darunter sind 4 Erstgeborene, 8 Zweit-, 1 Dritt- und 3 Mehrgeborene.

In der Literatur finden sich bezüglich der Häufigkeit nur Angaben über Duodenalstenose und -atresie zusammen: Fonkalsrud (1973) spricht von 1:10.000 und Lynn (1979) von 1:10.000 bis 1:40.000. Eine Bevorzugung eines Geschlechts ist nach Fonkalsrud (1973) wie auch bei den 16 Fällen dieser Arbeit nicht festzustellen.

a) Familienanamnese

Das Alter der Eltern zur Zeit der Geburt ihres Kindes lag bei den Müttern zwischen 21 und 43, bei den Vätern zwischen 25 und 45 Jahren (Tab.3).

Tab.3. Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Duodenalstenose

Alter	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45
Mütter	2	4	5	3	1
Väter		3	6	3	3

In einer Familie wurde bei dem um 2 Jahre jüngeren Bruder einer Patientin im Alter von 3 Jahren nach schwerem Brechdurchfall eine Lipoidnephrose diagnostiziert.
Zwei Familien werden ausführlich in der Kasuistik besprochen: in einem Fall trat neben der Duodenalstenose eine Hypospadie, in einem anderen Fall eine Gaumenspalte in der Familie auf.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Zyklusstörungen wurden von einer Mutter angegeben.
In 5 Fällen war es vor der Geburt des jeweiligen Patienten zu einer Fehlgeburt gekommen, eine weitere Mutter berichtete über 7 Aborte.
Zwei Mütter rauchten während der Schwangerschaft Zigaretten, davon einmal bis zu 10 Stück pro Tag mens I-IX, zwei Frauen tranken gelegentlich Alkohol. In 6 Fällen wurden Medikamente eingenommen bzw. Injektionen verabreicht: Valium, Primosiston, Venostasin, Lenotan, Schlafmittel und Hormonspritzen gegen Blutungen.
In einem Fall wurde zweimal der Thorax geröntgt.
Zu Erbrechen im ersten Drittel bzw. in den ersten 6 Monaten kam es bei 3 Frauen.
Eine Blutung trat einmal Ende mens III und zweimal mens I-III auf.
Bei einer Mutter kam es, wahrscheinlich mens I, zu einem unklaren, hochfieberhaften Infekt mit einer BKS von über 100 mm in der ersten Stunde; ansonsten sind keine Erkrankungen während der Schwangerschaft bekannt.

In 4 der 16 Fälle mit Duodenalstenose ist ein Hydramnion angegeben. Benson und Lloyd (1961) fanden bei ihren Untersuchungen in 50% der Fälle ein Hydramnion, Fonkalsrud (1973) in 45%. Es ist anzunehmen, daß die Angaben der Eltern bezüglich des Hydramnion unvollständig sind.

Die Geburten verliefen komplikationslos und je einmal mittels Sectio und Vakuumextraktion.
Unter den 16 Kindern befanden sich 7 Frühgeburten und keine Übertragungen. Fonkalsrud (1973) spricht von 54% Frühgeburten.

c) Nebendiagnosen

Bei 5 Kindern ist die Duodenalstenose Begleitfehlbildung bei Trisomie 21. In der Literatur werden folgende Prozentzahlen bei der Duodenalobstruktion genannt: Tünte (1968a) 16%; Benson und Lloyd (1961) 4-25%; Louw (1959), Nixon (1955), Fonkalsrud e.a. (1969) und Lynn (1979) 30%.

Begleitmißbildungen sind bei der Duodenalobstruktion sehr häufig; Fonkalsrud (1969) spricht von 48%. Bei den 16 Patienten zeigten 7 Kinder zusätzliche Fehlbildungen (Tab.4).

Tab.4. Zusätzliche Fehlbildungen bei 7 von 16 Kindern mit Duodenalstenose

Vitium cordis	2
Pankreasfibrose	1
Klumpfuß	1
Omphalocele	1
Analatresie	1
Genitalmißbildung	1

Hecker (1962) weist auf das Zusammentreffen von fibrocystischer Pankreasfibrose mit Darmatresien hin. Auch in diesem Krankengut mit Duodenalstenose gibt es einen Fall mit Pankreasfibrose.

d) Kasuistik

Es ist hier von 2 Familien zu berichten, in denen bei einem weiteren Familienmitglied eine angeborene Fehlbildung bekannt ist.

Fall 1: L.,A., männlich, geb. 25.2.71
Der mongoloide Knabe wurde als 2. Kind 3-4 Wochen zu früh geboren.
Die Mutter hatte in den ersten 8 Wochen der Schwangerschaft Blutungen und einen unklaren, hochfieberhaften Infekt gehabt. Die Blutungen wurden mit Primosiston therapiert. Der Thorax wurde während der Gravidität zweimal geröntgt. Gelegentlich hatte die Mutter Zigaretten geraucht und Alkohol getrunken.

Drei Jahre vor der Geburt des 2. Kindes hatte die Mutter im 8. Monat eine Fehlgeburt gehabt.
Vom Vater sind keine Besonderheiten bekannt.
Das erste Kind dieser Eltern, ein Knabe, geb. 1966, hatte eine angeborene Hypospadie (Abb.11).

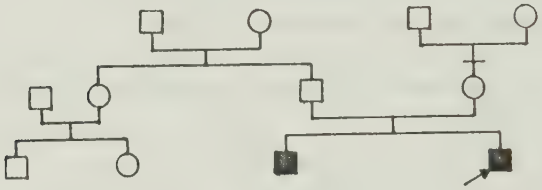


Abb.11. Stammbaum der Familie L.
Duodenalstenose des Patienten und Hypospadie des 5 Jahre älteren Bruders

Fall 2: W., weiblich, geb. 21.5.73
gest. 24.8.73

Das Mädchen wurde als 2. Kind 4 Wochen zu früh geboren; das 1. Kind, ein um 2 Jahre älterer Knabe, ist gesund.
Neben der Duodenalstenose wurden bei der Patientin noch eine Omphalocele, Genitalmißbildung und Analatresie diagnostiziert.
Bei dem Vater liegt eine Allergie gegen Pollenstaub vor.
Die Mutter gab Erbrechen im ersten Drittel der Schwangerschaft an, das mit Lenotan behandelt wurde. Während der Schwangerschaft bestand ein Hydramnion.
Die Mutter hatte früher Zyklusstörungen und im Jahr 1964 eine Fehlgeburt gehabt.
In der Familie gibt es eine weitere angeborene Mißbildung: die Schwester der Mutter hatte eine angeborene Gaumenspalte (Abb.12).

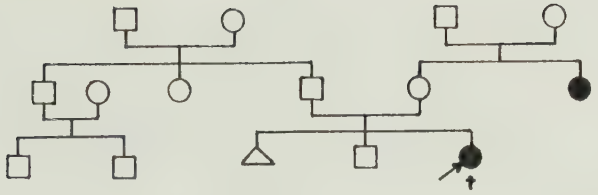


Abb.12. Stammbaum der Familie W.
Duodenalstenose der Patientin und Gaumenspalte der Schwester der Mutter

Die Schwangerschaftsanamnesen der Mütter der 16 Patienten geben keinen Hinweis auf irgendeine frühembryonale Noxe. Die in der Kasuistik beschriebenen Fälle lassen auch nicht auf eine genetische Ätiologie der Duodenalstenose schließen, so daß von einem sporadischen Auftreten ausgegangen werden kann. Zu diesem Ergebnis kommen auch Witkowski und Prokop (1976) und Murken e.a. (1969). Thalhammer (1967) zieht eine Thalidomid-Embryopathie in Erwägung.

Aufgrund der häufigen Begleitfehlbildung Duodenalstenose bei Trisomie 21, die bei diesen Untersuchungen bestätigt wurde, besteht die Möglichkeit, daß Chromosomenaberrationen ursächlich beteiligt, daß also genetische Faktoren für die Entstehung dieser Mißbildung mitverantwortlich sind.

Fonkalsrud (1973) spricht von einem Wiederholungsrisiko für Geschwister von Patienten oder für deren Kinder von 1:10.000.

2.1.4.2 Duodenalatresie

In dem untersuchten Zeitraum fanden sich 6 Kinder mit Duodenalatresie. Das Verhältnis von Knaben zu Mädchen beträgt 5:1. 3 Kinder waren Erstgeborene, 2 Zweit- und 1 Drittgeborene.

Die Häufigkeit der Duodenalobstruktion, ohne Unterteilung in Duodenalstenose und -atresie, liegt bei 1:10.000 bis 1:40.000 (Lynn 1979). Im Gegensatz zu dem Ergebnis dieser Arbeit stellt Fonkalsrud (1973) keine Bevorzugung eines Geschlechts fest.

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter zur Zeit der Geburt ihres Kindes lag zwischen 23 und 42, das der Väter zwischen 27 und 44 Jahren (Tab.5).

Tab.5. Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Duodenalatresie

Alter	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45
Mütter	2	1		1	1
Väter		2		2	2

In einer Familie gibt es bei der Cousine eines Patienten eine angeborene occipitale Meningocele; weitere Familienbefunde konnten nicht erhoben werden.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Über Zyklusstörungen berichtete eine Mutter, eine andere über die Totgeburt des ersten Kindes.
Es wurden folgende Medikamente während der Gravidität eingenommen: Peremesin mens I-II, Vitamin B_6, Akrinor, Agiolax, Grippemittel. Während mens I-IV aufgetretene Blutungen wurden bei einer Mutter mit Hormonspritzen therapiert.
In einem Fall war die Mutter vor der Schwangerschaft in einem Röntgenraum beschäftigt gewesen.
An Erkrankungen während der Schwangerschaft sind Grippe (mens I) und Thrombose (mens IX) bekannt.

Über ein Hydramnion, dessen Häufigkeit Benson und Lloyd (1961) mit 70% angeben, berichteten nur 2 Mütter.
Bei 3 Frauen mußte die Geburt eingeleitet werden.
Ein Kind war um 4 Wochen zu früh geboren worden. Bei der Duodenalobstruktion fand Fonkalsrud (1973) 54% Frühgeborene, ohne daß er dabei zwischen Duodenalstenose und -atresie trennt.

c) Nebendiagnosen

Bei zwei der 6 Patienten ist die Duodenalatresie Begleitfehlbil-

dung bei Trisomie 21. Diese Kombination tritt nach Nixon (1955), Louw (1959) und Lynn (1979) in 30% der Fälle mit M.Down auf.

Begleitfehlbildungen bestehen nach Fonkalsrud (1969) in 48% der Fälle mit Duodenalobstruktion; die folgende Tabelle zeigt eine Aufstellung der zusätzlichen Fehlbildungen, die bei 4 Kindern dieser Untersuchung diagnostiziert wurden (Tab.6).

Tab.6. Zusätzliche Fehlbildungen bei 4 von 6 Kindern mit Duodenalatresie

Vitium cordis	2
Antrumstenose	1
Nierendysplasie	1
Hypospadie	1

Shaw (1972/73) weist auf die besondere Häufung assoziierter kardiovaskulärer Mißbildungen hin, die bei den Kindern dieser Arbeit sowohl bei der Duodenalstenose als auch bei der Atresie zu finden sind.

d) Kasuistik

Es wird im Folgenden ein Fall vorgestellt, bei dem in der Familie eine weitere Mißbildung auftritt.

B.,J., männlich, geb. 14.5.70
Der Knabe kam als 1. Kind gesunder Eltern mit einer membranösen Duodenalatresie zur Welt. Die beiden nachfolgenden Geschwister sind gesund.
Die Mutter hatte während der Schwangerschaft Akrinor, Peremesin und Vitamin B_6 eingenommen. Es kam in den ersten beiden Monaten zu Erbrechen. Die Geburt mußte eingeleitet werden; das Fruchtwasser war im Vergleich zu den folgenden Schwangerschaften vermehrt.
Die Cousine des Patienten, die Tochter einer Schwester des Vaters, hat eine angeborene occipitale Meningocele (Abb.13).

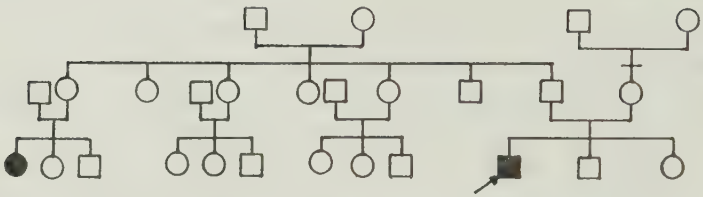


Abb.13. Stammbaum der Familie B.
Duodenalatresie des Patienten und occipitale Meningocele bei dessen Cousine

Bei Trisomie 21 fallen die häufig assoziierten Fehlbildungen Duodenalstenose und -atresie auf. Deshalb kann man bei solch einer Kombination genetische Faktoren bei der Entstehung dieser Fehlbildungen wahrscheinlich nicht ausschließen.

Mishalany e.a. (1970) berichten über 2 Familien, in denen mehrmals Duodenalatresien auftraten. Beide Elternpaare sind blutsverwandt, so daß als möglicher Erbmodus eine autosomal rezessive Übertragung vorgeschlagen wird. Auffallend ist außerdem die große Zahl an Fehlgeburten (ca. 50%), die den Schluß zuläßt, daß es bei einigen Feten aufgrund derselben Mißbildung zur vorzeitigen Ausstoßung kam.

Berant und Kahane (1970) beschreiben 3 Kinder blutsverwandter Eltern mit Duodenalatresie und diskutieren ebenfalls die Möglichkeit eines autosomal rezessiven Gens, das für die Übertragung dieser Fehlbildung verantwortlich ist.

Fonkalsrud e.a. (1969) stellen bei ihren Untersuchungen von 503 Patienten 13mal familiäres Auftreten der Duodenalatresie fest, berichten aber ebenso wie Murken e.a. (1969) nicht von genetischen Fakroen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen weder den Schluß auf eine schädigende Noxe noch auf einen genetischen Faktor zu.

Für Fonkalsrud (1973) liegt das Wiederholungsrisiko für Geschwister von Patienten oder für deren Kinder bei 1:10.000.

2.1.4.3 Stenosen und Atresien des Jejunum und Ileum

Es ist von 8 Kindern mit Obstruktionen im Bereich des Jejunum und Ileum zu berichten:

Jejunalstenose	1
Jejunalatresie	3
Ileumstenose	1
Ileumatresie	3
insgesamt	8

Das Verhältnis von 2 Knaben zu 6 Mädchen beträgt 1:3. Erstgeborene sind 5 Kinder, Zweitgeborene 1, Mehrgeborene 2.

Die Geschlechtsverteilung liegt bei deLorimier e.a. (1969) und Hays (1973) bei 1:1. Grosfeld (1979) berichtet über verschiedene Häufigkeiten dieser Obstruktionen: in den USA 1:300, in Dänemark 1:400 bis 1:1500 Lebendgeburten.

Die Atresien stellen mit 95% im Vergleich mit den Stenosen (5%) die überwiegende Mehrheit im Bereich des Jejunum und Ileum dar (Grosfeld 1979), im Gegensatz zum Duodenum, wo die Stenosen überwiegen (Hecker 1962).

a) Familienanamnese

Das Alter der Eltern bei der Geburt ihres Kindes lag bei den Müttern zwischen 25 und 39, bei den Vätern zwischen 21 und 46 Jahren (Tab.7).

Tab.7. Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Atresie oder Stenose des Jejunum oder Ileum

Alter	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50
Mütter		2	2	3		
Väter	1		3	1		1

Besondere Familienbefunde konnten nicht erhoben werden.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Es ist eine Fehlgeburt einer Mutter 6 Jahre vor der Geburt der Patientin bekannt.
Es wurden folgende Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen: Kendural-Fol, Osspulvit, Agiolax. In einem Fall wurden Ohren, Nase und Rachen geröntgt; den Zeitpunkt der Strahlenexposition gab die Mutter nicht an.
2 Mütter hatten Alkohol getrunken und 10 bzw. 20 Zigaretten pro Tag (mens I-IX) geraucht.
In einem Fall gab es eine Blutung (mens III).
Zu Erbrechen war es einmal im 1. und 2. Monat gekommen, einmal während der gesamten Schwangerschaft.

Bei 2 Müttern bestand ein Hydramnion. Shaw (1972/73), Rehbein und Waldmann (1964) und Halsband und Rehbein (1969) weisen darauf hin, daß bei diesen Obstruktionen häufig ein Hydramnion zu finden ist. 56% der Jejunalatresien und 34% der Ileumatresien wiesen bei den 619 Fällen von deLorimier e.a. (1969) ein Hydramnion auf.

Frühgeburten sind bei Jejunum- und Ileumobstruktionen weniger häufig als bei Ösophagus- und Duodenalatresie (Rehbein und Waldmann 1964), ca. 36% (Halsband und Rehbein 1969) oder bei Grosfeld (1979) 1/3 der Atresien. Unter den 8 beschriebenen Kindern sind 3 Frühgeburten.

c) Nebendiagnosen

Bei den 8 Kindern gibt es keine weiteren angeborenen Fehlbildungen.

Die Atresien und Stenosen des Jejunum und Ileum sind als Begleitfehlbildung bei Trisomie 21 ungewöhnlich (Grosfeld 1979) im Gegensatz zum Duodenum. Assoziierte Mißbildungen bei diesen Obstruktionen kommen in weniger als 10% der Fälle vor (Louw 1959).

Da keine Familienbefunde erhoben werden konnten, kann man nur die in der Literatur beschriebenen Fälle anführen, um zu einer Aussage über die Genetik der Stenosen und Atresien des Jejunum

und Ileum zu kommen.

Winter und Zeltzer (1957) beschrieben eine Familie mit 3 Söhnen gesunder Eltern, von denen die beiden jüngsten mit kongenitaler Ileumatresie geboren wurden. Wahrscheinlich ist ihrer Ansicht nach ein genetischer Faktor beteiligt, etwa ein rezessives Gen. In diesem Fall wäre das Risiko für ein weiteres Kind 1:4.

Mishalany und Najjar (1968) berichteten über 2 Brüder und eine Schwester mit Jejunalatresie und das 4. Kind dieser Familie, das mit ähnlicher klinischer Symptomatik 8 Tage post partum verstarb. Die Eltern dieser Kinder sind blutsverwandt (Cousin und Cousine ersten Grades). Die Schwangerschaften waren unauffällig verlaufen, bei der Geburt wurde jedesmal ein Hydramnion festgestellt. In diesem Fall ist nach Meinung der Autoren ein autosomal-rezessiver Erbmodus zu diskutieren.

Esterly (1969) untersuchte ein Zwillingspaar, 2 frühgeborene Mädchen, mit Jejunalatresie, deren Entstehung vermutlich auf eine kongenitale Rubeoleninfektion zurückzuführen ist.

Murken e.a. (1969) fanden keinen Anhalt für die Erblichkeit der Obstruktionen von Jejunum und Ileum.

Die zu beobachtende Kombination von Obstruktionen im Dünndarmbereich mit Begleitfehlbildungen spricht für Lehmann (1972) für eine pleiotrope Wirkung der Erbanlage.

Das Wiederholungsrisiko stuft Hays (1973) für Geschwister von Patienten und deren Kinder als relativ niedrig ein.

2.1.4.4 Multiple Dünndarmatresien

Es ist von 10 Kindern zu berichten, davon 9 Knaben und 1 Mädchen. Erstgeborene waren 6, Zweitgeborene 2, Mehrgeborene 1.

Im Dünndarm treten Atresien zu 50% im Jejunum, zu 43% im Ileum und zu 7% multipel im Jejunum und Ileum auf (Hays 1973).

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter lag zum Zeitpunkt der Geburt ihres Kindes zwischen 18 und 32, das der Väter zwischen 21 und 34 Jahren (Tab.8).

Tab.8. Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit multipler Dünndarmatresie

Alter	15-20	20-25	25-30	30-35
Mütter	3	3	1	2
Väter		4	2	4

Über die Geschwister oder weitere Familienmitglieder der Patienten sind bis auf einen Fall, der in der Kasuistik genau beschrieben wird, keine Besonderheiten bekannt. Bei diesem Fall findet sich in der Familie eine weitere Dünndarmatresie.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Eine Mutter hatte 2 (mens IX) und 6 Jahre (mens VII) vor der Geburt des Patienten je eine Totgeburt gehabt.
2 Mütter rauchten Zigaretten, die eine gelegentlich bis mens III, die andere bis zu 10 Stück pro Tag mens I-IX.
An Medikamenten wurden in einem Fall Vitaminpräparate eingenommen.
Zu Erbrechen kam es bei 4 Müttern während mens I-IV, I-VI und I-VIII.
An Erkrankungen während der Schwangerschaft sind zu nennen: Grippe mens V-VI, prätibiale Ödeme und Fluor.

In 2 Fällen wurden Angaben über zu wenig Fruchtwasser gemacht (Oligohydramnion), das einmal eine Grünfärbung aufwies. In der Literatur wird auf das häufige Auftreten (28%) eines Hydramnion bei multiplen Dünndarmatresien hingewiesen (deLorimier e.a. 1969).

Ein Kind wurde durch eine Sectio geboren.
Von den 10 Kindern waren 4 Frühgeburten; Grosfeld (1979) spricht bei multiplen Dünndarmatresien von 50% Frühgeburten.

c) Nebendiagnosen

Neben den multiplen Atresien des Dünndarmes bei 10 Kindern wurden bei 2 Kindern noch folgende Anomalien diagnostiziert (Tab.9):

Tab.9. Zusätzliche Fehlbildungen bei 2 von 10 Kindern mit multiplen Dünndarmatresien

Pendelhoden	1
Gastroschisis	1

d) Kasuistik

In der zu beschreibenden Familie kommt bei dem Patienten und dessen älterem Bruder eine Dünndarmatresie vor.

F.,H.,, männlich, geb. 10.7.72
gest. 27.7.72

Der Knabe wurde als 4. Kind gesunder Eltern 14 Tage zu früh geboren.
Über die Schwangerschaft ist nur bekannt, daß die Mutter an morgendlichem Erbrechen und an Hypotonie litt.
Das 2. Kind dieser Eltern, ein Knabe, geb. 4.7.64, gest. 10.7.64, hatte nach Angaben der Eltern dieselbe Krankheit wie der Patient.
Das 1. Kind, ein Mädchen, und das 3. Kind, ein Knabe, sind gesund (Abb.14).

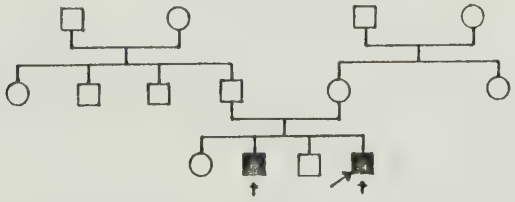


Abb.14. Stammbaum der Familie F.
Dünndarmatresie des Patienten und bei dessen älterem Bruder

Da sich unter den Atresien im Dünndarmbereich nur 7% multiple

Verschlüsse finden (Hays 1973), dürfte das Wiederholungsrisiko als sehr niedrig eingestuft werden. Bezüglich der möglichen Erbfaktoren wird auf das vorhergehende Kapitel "Stenosen und Atresien des Jejunum und Ileum" verwiesen.

2.1.4.5 Sigmaatresie

In dem Krankengut findet sich ein einziger Fall mit einer Atresie des Colon sigmoideum. Es handelt sich um ein Mädchen, das als 6. Kind gesunder Eltern geboren wurde. Die Eltern waren bei seiner Geburt 35 und 42 Jahre alt.

4-15% aller intestinalen Obstruktionen befinden sich im Colon (Meradji und Molenaar 1976). In der Literatur wird von einer Häufigkeit von 1:15.000 bis 1:40.000 gesprochen (Meradji und Molenaar 1976).

Das Verhältnis von Knaben zu Mädchen beträgt 1:1 (Touloukian 1973a).

Die Schwangerschaftsanamnese der Mutter der Patientin gab keinen Hinweis auf irgendeine Noxe. Auch in der Familienanamnese konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Es gibt keinen Anhalt für eine genetische Entstehung der Colonatresie.

In der Literatur sind bisher etwa 70 Fälle von Colonobstruktionen beschrieben worden (Benson e.a. 1968). Im Gegensatz zu kranialen gastrointestinalen Verschlüssen findet man bei diesen Mißbildungen selten ein Hydramnion (Meradji und Molenaar 1976).

Das Verhältnis der Atresien zu den Stenosen beträgt 7:1, in 8-20% der Fälle sind andere gastrointestinale Anomalien assoziiert (Beardmore 1979).

Lehmann (1972) berichtet über einen einzigen Fall, bei dem die Colonatresie familiär gehäuft auftrat.

Das Wiederholungsrisiko für Geschwister von Patienten oder deren Kinder ist nicht erhöht (Touloukian 1973a).

Die folgende Übersicht zeigt noch einmal die Verteilung der Stenosen und Atresien der beschriebenen Fälle auf den gesamten Dünn- und Dickdarmbereich (Tab.10).

Tab.10. Verteilung der Stenosen und Atresien des Dünn- und Dickdarms (Gesamtzahl 41)

Lokalisation	Stenosen	Atresien	Gesamt
Duodenum	16	6	22
Jejunum	1	3	4
Ileum	1	3	4
Dünndarm multipel		10	10
Colon sigmoideum		1	1
insgesamt	18	23	41

2.2 Rektum - Anus

2.2.1 Entwicklungsgeschichte

In der 4. Woche ist das Darmrohr kaudal durch die Membrana cloacalis (Kloakenmembran) verschlossen, Enddarm (=Rektum) und Allantois münden in die Kloake (Abb.15a). Zwischen Enddarm und Allantois wächst in der 5.-8. Woche das Septum urorectale in kraniokaudaler Richtung vor und teilt die Kloake damit in den dorsalen Sinus anorectalis und den ventralen Sinus urogenitalis. Durch Rückbildung des Schwanzdarmes kommt die Kloakenmembran von der ventralen in die kaudal-endständige Lage (Abb.15b).

In der 6. Woche trifft das Septum urorectale auf die Kloakenmembran (= primitives Perineum) und trennt sie in Urogenitalmembran und Analmembran. Bevor diese am Ende des 2. Monats einreißt, bilden sich durch Mesenchymvermehrung unter der Epidermis zwei paarige Analhöcker, die um die Öffnung des Analkanals herumwachsen, wodurch die Analgrube in die Tiefe verlagert und ein ektodermaler Anteil, das Proctodaeum, dem Enddarm zugefügt wird (Abb.15c) (Hecker 1962, Starck 1965, Schärli 1971).

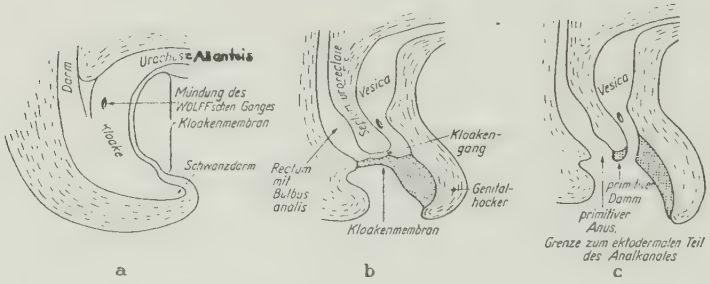


Abb.15. Entwicklung von Rektum und Anus (Ebel 1965)
a Stadium der Kloake
b Bildung des Septum urorectale
c Eingerissene Analmembran

Die Wolffschen Gänge münden distal der Allantois in die Kloake, stellen den Ursprung der Ureteranlage dar und werden beim Knaben den Samenleiter bilden, beim Mädchen obliterieren und verschwinden (Schärli 1971).

Die Müllerschen Gänge entstehen lateral der Wolffschen Gänge und verschmelzen in der Falte zwischen Allantois und Enddarm miteinander. In der 8. Woche münden sie an der Hinterwand des Sinus urogenitalis, wo der Müllersche Höcker entsteht. Aus den Gängen entwickeln sich beim Mädchen der Uterus und die proximale Vagina (Hecker 1962, Schärli 1971).

2.2.2 Pathogenese der Stenosen und Atresien

Schärli (1971) verglich die verschiedenen Pathogenesen, die in der Literatur beschrieben sind und kam dann zu folgender Erklärung der Entstehung anorektaler Anomalien:

1. Hohe anorektale Mißbildungen
   a) Septierung und Migration haben sich nicht vollzogen, es entsteht eine anorektale Agenesie mit rektokloakaler Fistel.
   b) Ohne Migration und mit Mesenchymauffüllung der Kaudalregion kommt es zur anorektalen Agenesie.
   c) Eine anorektale Agenesie mit rektourethraler Fistel beim Knaben entsteht durch fehlende Migration mit Persistenz des Ductus urorectalis (Kloakengang). Beim Mädchen nehmen die Zellhaufen (Bulbi sinovaginales), die kaudal des Müllerschen Höckers entstehen und das untere Drittel der Vagina bilden, den Fistelgang auf (rektovaginale Fistel) oder führen ihn an ihrer Rückseite ins Vestibulum (rektovulväre Fistel).
   d) Eine überschießende Rückbildung des Schwanzdarmes führt sehr oft zu einer mangelhaften Entwicklung des Sakrums und der Beckenboden-Muskulatur.

2. Tiefe anorektale Mißbildungen
   a) Durch Unterbrechung der Migration kommt es zur analen Agenesie.
   b) Der membranöse Analverschluß entsteht durch eine Persistenz der Kloakenmembran.
   c) Zum Anus copertus kommt es durch mediane Verschmelzung der Analhöcker über dem Analkanal.

3. Rektumatresien und -stenosen
   Wahrscheinlich entstehen diese Mißbildungen zu einem späteren Zeitpunkt im Embryonalleben durch einen Gefäßunfall.

Als hohe Verschlüsse werden diejenigen bezeichnet, bei denen der Blindsack oberhalb des M. puborectalis des Levator ani endet, als tiefe Verschlüsse diejenigen, bei denen das blinde Rektum innerhalb der Puborektalisschlinge endet (Hecker 1975).

Kreipe (1968) bestimmt als sensible Phase für die Entwicklung einer Analstenose den 50-53. Tag, für die Analatresie den 41.-43. Tag post menstruationem (= 1. Tag der letzten Regel).

2.2.3 Pathologische Anatomie

Die Einteilung der Stenosen und Atresien im Enddarmbereich erfolgt in 4 Typen nach Ladd und Gross (1934))Abb.16):

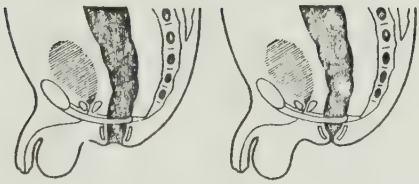
Typ I Analstenose (7%, Santulli 1969)
Die Stenose hat eine Länge von 1-4 cm.

Typ II Analatresie (0,25%, Santulli 1969)
Der Anus ist durch die nicht perforierte Analmembran verschlossen.

Typ III Anal- und Rektumatresie (91,5%, Santulli 1969)
Der Anus ist membranös verschlossen und das Rektum endet über 1 cm vor dem Anus.

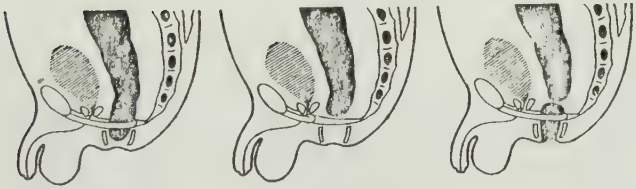
Typ IV Rektumatresie (1,25%, Santulli 1969)
Der Anus ist normal ausgebildet, das Rektum ist einige Zentimeter oberhalb des Anus durch eine Scheidewand

verschlossen.



normal

Typ I
Analstenose



Typ II
Analatresie

Typ III
Anal- und Rektumatresie

Typ IV
Rektumatresie

Abb.16. Schematische Darstellung der Stenosen und Atresien des Rektum und Anus in Beziehung zur Schlinge des M. puborectalis (Kiesewetter 1979)

Beim Knaben führen die in 80%, nur bei Typ III (Santulli 1969) vorkommenden Fistelverbindungen vom Rektum zu Blase, Urethra und Perineum, beim Mädchen zu Vagina, Vestibulum vaginae und Perineum (Hecker 1975) (Abb.17).

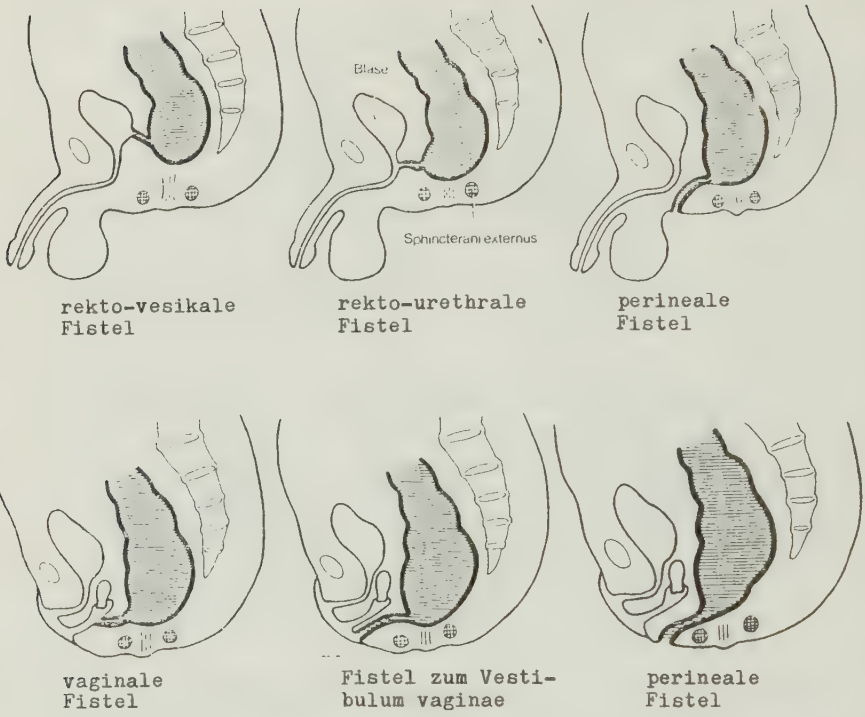


Abb.17. Die wichtigsten Fistelverbindungen der Anal- und Rektumatresie (Hecker 1975)

Die Fistelmündungen stellen genau genommen das Ende des Darmes dar, das in abnormer Position liegt. Man müßte daher eher von einem ektopischen Anus oder einer ektopischen Rektalöffnung sprechen (Santulli 1969).

2.2.4 Eigene Fälle und Diskussion

2.2.4.1 Rektumatresie (Typ IV)

Es fand sich ein einziger Fall von isolierter Rektumatresie (Typ IV nach Ladd und Gross (1934)). Das Kind, ein Knabe, wurde

als zweites Kind gesunder Eltern 4 Wochen zu früh nach vorzeitigem Blasensprung mit Hydramnion geboren. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt beide 25 Jahre alt.
Die einzige Besonderheit während der Schwangerschaft war die Einnahme von Schmerz- und Abführmitteln, wobei der Name der Präparate und der Zeitpunkt der Einnahme nicht bekannt sind.
Eine weitere Fehlbildung neben der Rektumatresie war ein Hydrocephalus; das Kind kam 2 Tage post partum ad exitum.
In der Familienanamnese gaben die Eltern eine Verwandtenehe in der Familie an. Ihr erstes Kind, das 3 Jahre vor dem Patienten geboren wurde, ist gesund und hat keine angeborene Mißbildung.

2.2.4.2 Analstenose (Typ I)

In dem betreffenden Zeitraum ist von 3 Kindern mit Analstenose zu berichten. Es handelt sich um 2 Mädchen und einen Knaben, die als erstes, zweites und drittes Kind geboren wurden.

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter lag bei der Entbindung bei 23, 26 und 32, das der Väter bei 26, 27 und 34 Jahren.

Familienbefunde bezüglich weiterer angeborener Anomalien konnten nicht erhoben werden.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

In einem Fall lag eine Besonderheit in der Schwangerschaft vor: die Mutter hatte Supradyn (Vitaminpräparat) in Dosen bis zu 2 g täglich eingenommen; dieses Medikament enthält u.a. Vitamin A, das - nach Angaben des Vaters - in Tierexperimenten, in hohen Dosen verabreicht, während der Extremitätenentwicklung Mißbildungen verursacht.

Bei einem Kind kam es während der Geburt zu einem Atemnotsyndrom.

c) Nebendiagnosen

Neben der Analstenose wurden folgende Anomalien diagnostiziert (Tab.11):

Tab.11. Zusätzliche Fehlbildungen bei 2 von 3 Kindern mit Analstenose

Dysmelie	1
Daumenaplasie	1
partielle Sakralaplasie	1

2.2.4.3 Analatresie (Typ II und III)

Unter den in den Jahren 1970-1974 behandelten Kindern befanden sich 2 mit Analatresie (Typ II) und 72 mit Anal- und Rektumatresie (Typ III). Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Kindern beträgt 40:34. 39 Kinder sind Erstgeborene, 15 Zweit-, 14 Dritt- und 6 Mehrgeborene.

Folgende Zahlen finden sich über die Häufigkeit anorektaler Mißbildungen in der Literatur:

Rehbein (1958)	1:1500 - 1:5000
Hecker (1962)	1:5000
Weinstein (1965)	1:5000
Santulli (1969)	1:1500 - 1:5000
Schärli (1971)	1:2500 - 1:3500
Hecker (1975)	1:1500
Kiesewetter (1979)	1:3500 - 1:9500
Touloukian (1973b)	1:5000

Man kann aufgrund dieser Zahlen von einer Häufigkeit von 1:2500 bis 1:3500 ausgehen. Diese anorektalen Anomalien stellen fast ein Viertel aller Mißbildungen des Gastrointestinaltrakts dar (Weinstein 1965).

Zum Geschlechtsverhältnis gibt es unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur. Gross (1953) und Swenson (1962) stellten eine vollkommen gleiche Verteilung fest, bei den anderen Autoren sind Knaben etwas häufiger betroffen: Partridge (1961) 57%, Weinstein (1965) 51%, Kiesewetter e.a. (1964) 64,4%, Schärli (1971) 56,3%,

Touloukian (1973b) 6:4 und bei den Ergebnissen dieser Untersuchung 54% Knaben.

a) Familienanamnese

Das Alter der Eltern bei der Geburt ihres Kindes lag bei den Müttern zwischen 17 und 44 und bei den Vätern zwischen 19 und 52 Jahren (Tab.12).

Tab.12. Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Analatresie

Alter	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55
Mütter	10	18	22	11	5	4		
Väter	2	9	24	21	9	1	3	1

Bock und Zimmermann (1967) konnten statistisch nachweisen, daß weder das Alter der Mutter noch die Geburtsordnung bei der Entstehung einer anorektalen Mißbildung eine Rolle spielt.

In 4 Fällen ist über weitere Familienmitglieder zu berichten: von den 2 Kindern einer Schwester des Vaters einer Patientin leidet ein Knabe an einem angeborenen Vitium cordis. Die um 3 Jahre jüngere Schwester eines Patienten wurde mit einer Hüftgelenksdysplasie geboren. In einer Familie findet sich eine Analstenose bei einer Cousine und der Cousin des Vaters einer Patientin hat einen Enkel, der mit Analatresie geboren wurde. Diese beiden letzten Fälle werden in der Kasuistik noch einmal ausführlich beschrieben.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Über Zyklusstörungen vor der betreffenden Gravidität berichteten 11 Mütter.
7 Mütter hatten eine Fehlgeburt, 2 eine Totgeburt gehabt.
11 Frauen hatten geraucht, davon 5 bis zu 10 Zigaretten pro Tag während der gesamten Schwangerschaft. 4 Mütter tranken manchmal ein wenig Alkohol; chronischer Alkoholismus ist bei nur einer Mutter bekannt.

14 Mütter nahmen folgende Medikamente ein: Antiemetika (Legalon), Analgetika, Laxantien, Eisenpräparate sowie Medikamente für Herz, Leber und Galle. In einem Fall wurde ab mens V Lasix verordnet. Eine Mutter bekam mens I,II und III je eine Tetanusspritze. Aus einer Krankengeschichte war zu entnehmen, daß nicht sicher ausgeschlossen werden kann, daß während der Schwangerschaft Thalidomid eingenommen worden war.
Eine Röntgenuntersuchung wurde bei 4 Frauen vorgenommen, nämlich Kehlkopf mens V, Lunge, Leber und Galle, Abdomen mens I und eine Mammographie mens VI.
Erbrechen gaben 10 Frauen ausdrücklich an, eine Häufigkeit in einem bestimmten Zeitraum ließ sich nicht erkennen.
In 18 Fällen kam es während der Schwangerschaft zu Blutungen; bei 11 Frauen in den ersten 3 Monaten, bei je 2 Frauen mens IV-VI und VII-IX. Eine Mutter hatte bis mens VII Blutungen.
Folgende Erkrankungen waren während der Schwangerschaft aufgetreten: Keuchhusten mens V, Masern mens III, Uterus-Eileiter-Entzündung mens I, Ureterentzündung mens IV, Harnwegsinfektion, Hypertonie, Anämie, Pyelitis mens V, chronische Pyelonephritis, Grippe mens I, Stromschlag und Sturz auf den Rücken mens IV; ein M. Bechterew und ein M. Recklinghausen waren schon vorher bei 2 Müttern manifest.
In einem Fall kam es zu Frühgeburtsbestrebungen mens III, bei der Geburt des unreifen Kindes wurde grün-schwarzes Fruchtwasser festgestellt. In einem weiteren Fall mit grünem Fruchtwasser war das Kind ebenfalls unreif.

Über ein Hydramnion wurde in zwei Fällen berichtet, ein Oligohydramnion kam einmal vor.
Der Geburtsverlauf war bei 5 Frauen kompliziert durch Nabelschnurumschlingung, Steißlage und Gesichtslage des Kindes. In einem Fall kam es zu einer starken Nachblutung post partum. Bei zwei Frauen mußte eine Vakuumextraktion, bei zwei anderen eine Sectio caesarea vorgenommen werden.

Von den 74 Kindern mit Analatresie waren 2 perinatal verstorben, 17 Kinder (23%) waren Frühgeborene, 2 Übertragungen. Cozzi (1968)

und Hecker (1962) stellten fest, daß die anorektalen Mißbildungen bei Frühgeburten häufiger vorkommen als bei reifen Neugeborenen. Schärli (1971) konnte dieses Ergebnis nicht bestätigen. Hecker (1962) berichtet von einem Anteil von 24%, der den 23% dieser Untersuchung entspricht.

c) Nebendiagnosen

Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über die verschiedenen Fisteltypen (Tab.13), die bei 52 (72%) der 72 Kinder mit Anal- und Rektumatresie (Typ III) diagnostiziert wurden.

Tab.13. Verteilung der Fisteltypen auf Knaben und Mädchen

Fisteltypen	Knaben	Mädchen	Gesamt
perineale Fistel	11	4	15
rektovaginale Fistel		13	13
rektovestibuläre Fistel		12	12
rektovesikale Fistel	9		9
rektourethrale Fistel	2		2
skrotale Fistel	1		1
insgesamt	23	29	52

Gross (1953) fand in 61%, Hecker (1962) in 84%, Heinrich und Woiczechowski (1969) in 50-70% der Fälle eine Fistel vor.

Tab. 14 zeigt die neben der Anal- und Rektumatresie diagnostizierten Anomalien.

Tab.14. Zusätzliche Fehlbildungen bei 52 von 72 Fällen mit Anal- und Rektumatresie

Gastrointestinaltrakt:			
Malrotation	2	Dünndarmatresie	1
Ösophagusatresie	2	Dickdarmatresie	1
Duodenalstenose	1	Colonspalte	1
Gallengangsatresie	1		

Urogenitaltrakt:

Hydronephrose	8	Abszeßniere	1
Nierenagenesie	3	Dysgenesie der Niere	1
stumme Niere	1	Nierenaplasie	1
Beckenniere	2	Nierendysplasie	1
Doppelniere	2	Rotationshemmung der Niere	1
Hufeisenniere	2		
Solitärniere	1		
Megaureter	5	Ureterabgangsstenose	1
Ureterstenose	2	Uretermündungsstenose	1
Ureterfehleinmündung	2	Ureterdystopie	1
Ureterostiumfehlanlage	2	Hydroureter	2
Vesicourethraler Reflux	6	Vesicointestinale Spalte	1
Blasendivertikel	1	Urethraatresie	1
Balkenblase	1		
Kryptorchismus	5	Vagina duplex	2
Pendelhoden	1	Sinus urogenitalis	1
Abdominalhoden	1	Adrenogenitales Syndrom	1
Hypospadie	1	Vaginalatresie	1
Scrotum bipartitum	1		

Extremitäten:

Hakenfuß	4	fehlender 5. Finger	1
Klumpfuß	2	Daumensysplasie	1
Radiusaplasie	2	Brachydaktylie	1
Fehlbildung Hand	2	Fehlstellung Hand	1

Sonstige:

Vitium cordis	6	Kolobome	3
Aortenstenose	1	Mikrophthalmus	1
Wirbelsäulenmißbildung	5	Ohrfistel	1
Omphalocele	3	präaurikuläre Anhängsel	1
Gastroschisis	1	Makroglossie	1
Verengung der Nase	1		

Meningomyelocele	1	Wiedemann-Syndrom (Dysmelie Arm, Radiusaplasie, Daumendysplasie, Fehlstellung Hände, stumme Niere, Anal- und Rektumatresie)	1
Cat-eye-Syndrom (Kolobome, Analatresie, perineale Fistel)	1		

Unter den 72 Kindern mit Anal- und Rektumatresie befinden sich 5, bei denen diese Fehlbildung Nebenbefund bei Trisomie 21 ist. Schärli (1971) nennt für diese Kombination eine Häufigkeit von 2,3%.

Folgende Angaben über die Häufigkeit zusätzlicher Mißbildungen sind in der Literatur angegeben: Grosse (1933) 39%, Ladd und Grosse (1934) 28%, Moore und Lawrence (1952) 72%, Hecker (1962) 50%, Kiesewetter e.a. (1964) 28-72%, Schärli (1971) 68%, Touloukian (1971a) 68%, Santulli (1969) bis 97%. Das Ergebnis dieser Arbeit von 72% bestätigt damit die Resultate der Autoren, die im Durchschnitt von 70% assoziierter Anomalien sprechen.

Auffällig ist zudem, daß unter den 52 Kindern mit zusätzlichen Fehlbildungen 42 (58,3%) mehrere Fehlbildungen auf sich vereinigen. Dieselben Befunde konnte Santulli (1969) in 50% seiner Fälle erheben.

Haase (1975) nennt als die häufigsten zusätzlichen Fehlbildungen die des Urogenitalsystems, der Extremitäten, des Skeletts und kardiovaskulären Systems und speziell organbezogen die Oesophagusatresie und Hypospadie.

Den Hauptanteil der zusätzlichen Anomalien stellen die urogenitalen Begleitmißbildungen (Lunamel (1961): 19,4%; Pellerin und Bertin (1967): 22%; Kiesewetter (1979): 28%; Smith (1968): 31%; Scott (1963): 46%; Schärli (1971): 40%), wovon über die Hälfte (54%, Schärli (1971,) die Niere betreffen. Bei den Untersuchungen der 52 Kinder liegen die Mißbildungen des Urogenitaltraktes sogar bei 65,3%.

Von Bedeutung sind außerdem kardiovaskuläre Mißbildungen mit 15% (Schärli 1971), 19,3% (Pellerin und Bertin 1967), 30% (Smith 1968), 43% bei Lunamel (1961) und eigene Ergebnisse 9,6%.

Es kommen verschiedene Formen der lumbosakralen Anomalien vor: Agenesie, Mißbildung von Wirbelkörpern, zahlenmäßige Anomalien und Anomalien der Bandscheiben (Schärli 1971). Dabei fiel auf, daß bei vertebralen Mißbildungen in 53% (Pellerin und Bertin 1967) bzw. 68% (Schärli 1971) gleichzeitig eine urogenitale Anomalie bestand, während bei Kindern ohne Wirbelfehlbildung eine urogenitale Anomalie seltener ist. Bei den hier aufgeführten 5 Patienten mit Wirbelsäulenmißbildung ließ sich in jedem Fall eine urogenitale Fehlbildung nachweisen.

Say und Gerald (1968) und Tünte (1968b) diskutieren ein neues Syndrom mit Polydaktylie, Analatresie und Wirbelanomalien. Heinrich und Woiczeckowski (1969) weisen bei den anorektalen Mißbildungen auf eine gleichzeitig bestehende Unterentwicklung (Verengung) des knöchernen Beckens hin.

Schönenberg (1970) beschrieb Fehlbildungen der cervikalen und thorakalen Wirbelsäule (Spalt- und Blockbildung), Rippenfehlbildungen (Hypoplasie, Gabelung) und Fingerstrahlaplasien oder Doppelung, die auch bei den 52 Patienten dieser Untersuchung anzutreffen sind. Tünte (1969) ebenso findet die Kombination von anorektalen Fehlbildungen mit Hypo- oder Aplasie des Daumens, Wirbelkörper- und Rippenanomalien bemerkenswert.

Auch die Verbindung mit Ösophagusatresie ist nicht selten: 5% (Schärli 1971), 10% (Kiesewetter e.a. 1964), 12% (Cozzi 1968) und bei den eigenen Patienten 3,8%.

Die Häufigkeit der gastrointestinalen Anomalien benennt Kiesewetter (1979) mit 4%, Schärli (1971) mit 10% und im eigenen Krankengut finden sich 13,4%.

Bei 7% (Kiesewetter 1979) bzw. 8,9% (Schärli 1971) und 13,4% der eigenen Ergebnisse liegen die kardiovaskulären Fehlbildungen.

d) Kasuistik

Es werden im Folgenden 3 Fälle beschrieben: eine mögliche Alkohol-Embryopathie und 2 Familien, bei denen neben der anorektalen Mißbildung eine Analstenose bzw. eine weitere Analatresie

vorkommt.

Fall 1: B.,T., männlich, geb. 4.5.63
Der Knabe wurde als 7. Kind mit Anal- und Rektumatresie, perinealer Fistel, Hypospadie, Kryptorchismus beidseits und Scrotum bipartitum geboren. Über seine Geschwister ist nichts bekannt. Die Mutter, geb. 1923, verstarb 1971; bei ihr war chronischer Alkoholismus bekannt. Der Vater ist ebenfalls verstorben.
In diesem Fall wäre an die Möglichkeit einer Alkohol-Embryopathie zu denken.

Fall 2: A.,C., männlich, geb. 8.10.72
Der Knabe wurde als 3. Kind gesunder Eltern 10 Tage zu früh mit Hydramnion geboren. Es wurden eine Anal- und Rektumatresie und eine Duodenalstenose bei Pancreas anulare diagnostiziert.
Die ersten beiden Kinder der Eltern sind gesund.
Bei der Mutter war es während der Gravidität lediglich zu Erbrechen (mens III) gekommen.
Aus dem Fragebogen ging hervor, daß eine Cousine mit einer Analstenose geboren wurde; es war daraus nicht zu ersehen, um wessen Cousine es sich handelt. Ein zweiter Fragebogen, in dem der genauere Verwandtschaftsgrad nachgefragt wurde, blieb unbeantwortet.

Fall 3: B.,C., weiblich, geb. 13.1.58
Das Mädchen wurde als 2. Kind gesunder Eltern mit Anal- und Rektumatresie, perinealer Fistel, Iriskolobom beidseits, Aderhautkolobom beidseits (Cat-eye-Syndrom), Abduzensparese rechts, Konvergenzschwäche rechts und dissoziierter vertikaler Blickstörung geboren.
In der Schwangerschaft war es mens I-II zu Erbrechen gekommen, das mit Antiemetika therapiert wurde.
Die 7 Geschwister unserer Patientin sind alle gesund.
Der Enkel des Cousins des Vaters (geb. 1964) wurde mit Analatresie geboren (Abb.18).

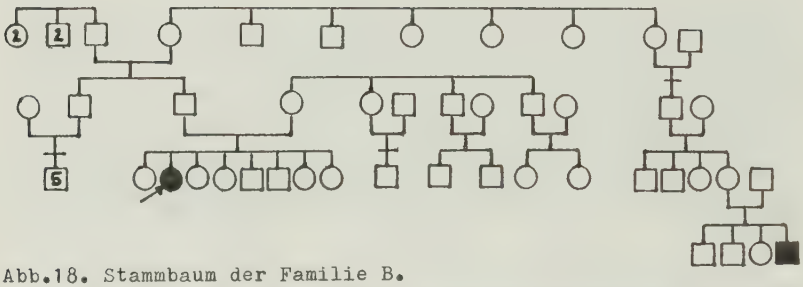


Abb.18. Stammbaum der Familie B.
Anal- und Rektumatresie bei der Patientin und beim Enkel des Cousins des Vaters

Die beiden Fallbeschreibungen stehen in Beziehung zu den in der Literatur angegebenen Fällen von familiärem Vorkommen von anorektalen Mißbildungen. Cochran (1955) fand 2 Brüder, die beide mit Analatresie geboren worden waren.

Fuhrmann e.a. berichteten 1958 von 2 Brüdern mit Analatresie, deren Mutter und einer der Söhne Polydaktylie hatte. Sie vermuten, daß bei familiärem Vorkommen sehr entwicklungslabile autosomal-dominante Gene, aber auch Neumutationen bei sporadischen Fällen bzw. Phänokopien verantwortlich zu machen sind. Einen rezessiven Erbmodus halten sie für ausgeschlossen, da es in der Familie keine Blutsverwandtschaft gibt.

Van Gelder und Kloepfer (1961) diskutieren einen autosomal rezessiven oder dominanten Erbmodus bei 4 Geschwistern (2 Knaben und 2 Mädchen).

Partridge und Gough (1961) beobachteten 3 Familien mit mehr als einer anorektalen Mißbildung. Santulli (1969) wiederum beschreibt 2 Geschwister mit anorektaler Mißbildung.

Weinstein (1965) berichtet von 3 Familien (A: 3 Brüder, 2 Cousins. B: 3 Brüder. C: 2 Brüder), bei denen er wie Murken und Albert (1976) eine geschlechtsgebunden (x-chromosomal) rezessive oder autosomal rezessive Vererbung für möglich hält, da das männ-

liche Geschlecht signifikant häufiger mit der Fehlbildung behaftet ist.

Die bei Trisomie 21 oft auftretenden anorektalen Begleitfehlbildungen könnten auch für eine genetische Beteiligung an der Ausbildung dieser Anomalien sprechen.

Tünte (1969) kommt nach 7 eigenen Zwillingsbeobachtungen und weiteren 11 Zwillingen aus der Literatur zu dem Ergebnis, daß die erbliche Komponente bei der Entstehung der anorektalen Fehlbildungen von untergeordneter Bedeutung ist, da Zwillinge mit Analatresie diskordantes Verhalten zeigen. Bemerkenswert fand er, daß von Patienten mit Analatresie häufiger Zwillinge geboren werden als in der Durchschnittsbevölkerung.

Winkler und Weinstein (1970) berichten von 3 Töchtern gesunder Eltern, von denen die beiden Ältesten mit Analatresie und rektovaginaler Fistel geboren wurden. Die Urgroßeltern mütterlicherseits waren wahrscheinlich Cousin und Cousine zweiten Grades. In dieser Familie ist eine autosomal-rezessive Vererbung anzunehmen. Das Risiko einer Wiederholung bei einem weiteren Kind beträgt 25%. Die Autoren bedauern, daß es zur Zeit keine Möglichkeit gibt, solche Familien zu identifizieren.

Nach der Untersuchung von 7 Familien kam Touloukian (1973b) zu dem Schluß, daß, da in jedem Fall mehr als ein Kind eine anorektale Fehlbildung aufwies, die Vererbung autosomal-rezessiv sein müsse. Das Wiederholungsrisiko bezeichnete er wie Winkler und Weinstein (1970) mit 1:4 (25%) für Geschwister von Patienten. Für Kinder von Patienten ist das Risiko nur dann erhöht, wenn der Ehepartner Überträger oder homozygot ist.

Das genetische Risiko liegt nach diesen Betrachtungen sicher unter 1% (Murken und Albert 1976), das Risiko für Geschwister bei fast 1:100 (Anderson und Reed 1954).

Lenz beschrieb 1962 die Thalidomid-Embryopathie, bei der sich neben schweren Extremitäten-Mißbildungen und solchen des Ohres auch Atresien und Stenosen des unteren Verdauungstraktes ausbilden. Weinstein (1965) und Tünte (1969) wiesen ebenfalls auf diese te-

ratogene Noxe hin. Bei einer der Mütter der 72 Patienten kann die Einnahme von Thalidomid während der Schwangerschaft nicht sicher ausgeschlossen werden, so daß in diesem Fall durchaus an die Möglichkeit einer Embryopathie aufgrund dieses Medikamentes gedacht werden muß.

Auch bei diabetischen Müttern (0,1-1%) kann das Kind ein Syndrom aufweisen, das sich in Sakralagenesie, Mißbildungen der unteren Extremitäten, urogenitalen Anomalien und Analatresie äußern kann (Passarge 1965). Stern e.a. (1965) stellten fest, daß 16% solcher Kinder eine diabetische Mutter hatten. Im vorliegenden Krankengut konnte keine Mutter mit Diabetes mellitus nachgewiesen werden.

Kalterer und Warkany (1960) experimentierten an schwangeren Mäusen, denen sie hohe Dosen Vitamin A spritzten und fanden Mißbildungen bei den jungen Mäusen, die den anorektalen entsprechen. Bei einer Mutter der 72 Patienten ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß durch Einnahme größerer Dosen Vitamin A während der Schwangerschaft diese Fehlbildung induziert wurde.

Kucera (1968) hatte unter 9 Kindern mit kaudalen Entwicklungsstörungen bei 5 von deren Müttern nachgewiesen, daß sie während der Schwangerschaft intensiven Kontakt mit fettlöslichen Stoffen (Aceton) gehabt hatten. In Tierexperimenten gelang ihm bei gleicher Exposition die Erzeugung solcher Störungen.

Die folgende Tabelle zeigt noch einmal in der Übersicht die Verteilung der anorektalen Mißbildungen bei den 78 Patienten (Tab.15).

Tab.15. Verteilung der anorektalen Fehlbildungen auf Knaben und Mädchen (Gesamtzahl 78)

Typ		Knaben	Mädchen	Gesamt	(%)
Typ I	Analstenose	1	2	3	(3,6%)
Typ II	membranöse Analatresie		2	2	(2,4%)
Typ III	Anal- und Rektumatresie	40	32	72	(92,8%)
Typ IV	Rektumatresie	1		1	(1,2%)
insgesamt		42	36	78	(100 %)

2.3 Megacolon congenitum (M. Hirschsprung)

2.3.1 Entwicklungsgeschichte

Die intramuralen Ganglienzellen der Darmwand entwickeln sich unabhängig von den exogenen parasympathischen Nerven des Darmes (Kaufmann 1971).

In der 5. Schwangerschaftswoche breiten sich parasympathische Neuroblasten vagalen Ursprungs zum oberen Ösophagus aus und wandern von dort in kranio-kaudaler Richtung über Magen (6. Woche), Duodenum (7. Woche) und Colon (8. Woche) bis zur 12. Woche bis zum Anorektum. Nachdem zuerst der Plexus myentericus (AUERBACH) angelegt ist, entwickelt sich bis zum 4. Monat auch der Plexus submucosus (MEISSNER) durch Migration der Neuroblasten aus dem Plexus myentericus (Okamoto und Ueda 1967, Ehrenpreis 1970, Weinberg 1975).

2.3.2 Pathogenese

Kommt es vor der 12. Schwangerschaftswoche zu einer Unterbrechung der Neuroblastenwanderung von kranial nach kaudal, entwickeln sich in dem entsprechenden Darmabschnitt keine Ganglienzellen des Plexus myentericus und submucosus.

Erfolgt die Störung zu einem frühen Zeitpunkt, bilden sich Ganglienzellen nur im proximalen Gastrointestinaltrakt aus. Bei einer späteren Störung wird eine größere Strecke mit Ganglienzellen versorgt und es findet sich nur ein kurzer, ganglienzellfreier Abschnitt. Je früher also die Unterbrechung stattfindet, desto länger wird das aganglionäre Segment nach kranial sein (Ehrenpreis 1970).

2.3.3 Pathologische Anatomie

Das enge Darmsegment zeigt keine Peristaltik, es besteht eine Aplasie der intramuralen parasympathischen Ganglien bei Hyperplasie der extramuralen parasympathischen Nervenfasern (Meier-Ruge und Morger 1968). Vor diesem Segment kommt es zur kompensatorischen Hypertrophie und Dilatation (Megacolon) durch Kotstauung bei normal entwickelten Ganglienzellen. Die kegelförmige Übergangszone ist hypoganglionär (Ehrenpreis 1970, Willital 1972) (Abb.19).

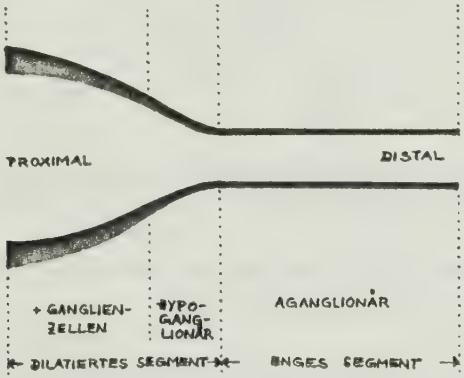


Abb.19. Schema des Megacolon mit Übergangszone und engem Segment (Bodian e.a. 1949)

Eine übermäßige Acetylcholin-Ausschüttung wird für die Spastik des aganglionären Segmentes verantwortlich gemacht und eine ebenfalls erhöhte Cholinesterase-Aktivität wird mit den hypertrophischen extramuralen parasympathischen Nervenfasern erklärt (Meier-Ruge und Morger 1968), die durch das Acetylcholin stimuliert werden (Hecker 1975).

Die sympathischen Synapsen zu den parasympathischen Ganglien fehlen, so daß es wegen fehlender sympathischer Hemmung zu permanenter Kontraktion kommt (Ehrenpreis 1970).

Der typische M.Hirschsprung mit Lumensprung am Übergang vom Rektum zum Sigma ist mit 90% am häufigsten. Eine Beteiligung von

Rektosigmoid und Colon descendens findet man in 6% und das gesamte Colon ist in 4% betroffen (Hecker 1975) (Abb.20).

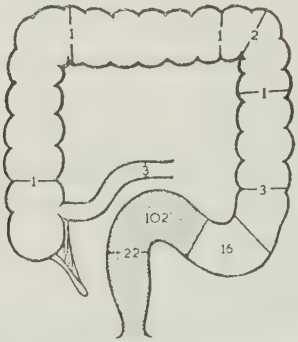


Abb.20. Proximale Ausdehnung des aganglionären Segmentes bei 152 Fällen (Wyllie 1957)

In sehr selten Fällen kann auch der gesamte Intestinaltrakt betroffen sein (Pilling und Cresson 1969).

2.3.4 Eigene Fälle und Diskussion

In dem untersuchten Zeitraum fanden sich 75 Kinder mit Megacolon congenitum. Das Verhältnis von 58 Knaben zu 17 Mädchen entspricht ungefähr 3:1, d.h. Knaben sind deutlich häufiger betroffen als Mädchen. Erstgeborene waren es 29, Zweitgeborene 21, Drittgeborene 11 und Mehrgeborene 14.

Knaben sind, auch nach der Literatur, häufiger betroffen als Mädchen: Weinberg (1975) 4:1, Ehrenpreis (1970) 80%, Pilling und Cresson (1969) 90%. Althoff (1962) führt dieses Verhältnis auf einen embryonalen Letalfaktor bei Mädchen zurück.

Liegt ein langes aganglionäres Segment vor, ist das Verhältnis von Knaben zu Mädchen gleich (Bodian und Carter 1963, Weinberg 1975) oder sogar umgekehrt zugunsten der Knaben (Pilling und

Cresson 1969). Es wird darauf noch ausführlicher im Zusammenhang mit familiärem Vorkommen von M. Hirschsprung eingegangen.

Über die Häufigkeit dieser Anomalie gibt es in der Literatur verschiedene Zahlen:

Bodian e.a. (1951)	1:20.000
Emanuel e.a. (1965a)	1:2000, 1:10.000, 1:12.000
Passarge (1967)	1:5000
Ehrenpreis (1970)	1:5000
Kaufmann (1971)	1:1000
Touloukian (1973c)	1:8000
Witkowski (1976)	1:5000
Sieber (1979)	1:5000

Aufgrund einer durchschnittlichen Häufigkeit von 1:5000 gibt es in den USA 700 Neugeborene mit M. Hirschsprung pro Jahr (Sieber 1979), 200 in England, 200 in der BRD und 170 in Frankreich (Ehrenpreis 1970).

Diese Anomalie ist so häufig wie Duodenalatresie, Malrotation, Mekonium-Ileus (Wyllie 1957), rektale Anomalien und Omphalocele (Ehrenpreis 1970), seltener als Ösophagusatresie (Ehrenpreis 1970) und halb so häufig wie jejunoileale Atresien (Wyllie 1957).

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter und Väter bei Geburt ihres Kindes lag zwischen 17 und 42 bzw. 19 und 47 Jahren (Tab.16).

Tab.16. Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Megacolon congenitum

Alter	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50
Mütter	5	16	19	20	6	1	
Väter	1	10	16	26	13	3	3

Bodian und Carter (1963) konnten nachweisen, daß das Alter der Mutter oder die Geburtsnfolge nicht mit der Ausbildung eines M. Hirschsprung in Beziehung stehen.

2 Kinder unter den Patienten haben ein Zwillingsgeschwister; beide Zwillingspaare sind zu früh geboren. Es ist nicht bekannt,

daß das jeweils zweite Kind mit derselben oder einer anderen angeborenen Erkrankung geboren wurde.

In 3 Fällen kommt eine Verwandtenehe in der Familie vor, davon einmal bei den Eltern eines Patienten, der in der Kasuistik ausführlich vorgestellt wird.

In einer Familie leidet das älteste Geschwister des Patienten an Absencen, in einer anderen gibt es ein Kind mit geistiger Behinderung und Sprachstörung.
4 Fälle werden in der Kasuistik genau beschrieben, da in diesen Familien eine weitere angeborene Erkrankung vorkommt: Klumpfuß, Ureterstenose und Mikrocephalus, Meningomyelocele und familiäres Megacolon congenitum.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

10 Mütter berichteten ausdrücklich über Zyklusstörungen vor der betreffenden Schwangerschaft.
Fehlgeburten kamen in 10 und Totgeburten in 2 Fällen vor.
9 Mütter hatten während der Gravidität geraucht, 8 Frauen mäßig bzw. gelegentlich Alkohol getrunken.
In einem Fall wurde eine Polio-Schluckimpfung durchgeführt, in einem anderen Fall bekam eine Mutter eine Injektion gegen Pollenallergie (mens I).
13 Frauen hatten Medikamente eingenommen: Laxantien, Analgetika (Thomapyrin), Antiemetika (Vomex A, Bonamine), Schlafmittel (Betadorm), Hormon-, Vitamin- und Eisenpräparate.
In einem Fall wurde eine Lungen-Reihenuntersuchung angegeben, in einem weiteren Fall eine Röntgenuntersuchung von Lunge, Magen und Darm. Der Zeitpunkt dieser Strahlenexposition ist nicht bekannt.
Erbrechen erwähnten 16 Frauen; mens I-III in 6 Fällen, mens I-VI in 5 Fällen, einmal mens III-IX, einmal mens VI-IX und in 3 Fällen während der gesamten Schwangerschaft.
Zu einer Blutung in den Monaten II, III, IV und V kam es bei 6 Müttern.
Folgende Erkrankungen waren bei 10 Müttern festzustellen: Pylo-

russpasmus, Nephropathie und Gallenkoliken mens V-VI, Nierenbeschwerden und Nierenstein mens I, elektrischer Schlag (220 V) mens III, Pyelonephritis mens VII, Varizenbeschwerden mit nachfolgender Verödung mens V, Infektion des Fußknöchels mens III, Kreislaufstörungen mens VI-VII, Fischvergiftung und Hypertonus mens IX mit stationärem Krankenhausaufenthalt.
Eine Mutter hatte mit 18 Jahren Paratyphus, eine andere Toxoplasmose gehabt. Bei einer Mutter bestand 3 Jahre vor der Geburt der Patientin eine Blasenmole.

Ein Hydramnion wurde einmal, ein Oligohydramnion zweimal diagnostiziert. Das Fruchtwasser wies in einem Fall eine Grünfärbung auf.
Die Geburt wurde einmal durch die Zange, zweimal durch Vakuumextraktion und sechsmal durch eine Sectio kompliziert.
In 4 Fällen gab es bei Steiß- und Beckenendlage des Kindes und Placenta praevia mit Blutung eine Risikogeburt.
Von den 75 Kindern mit Megacolon congenitum war ein einziges perinatal verstorben.
Von den Kindern sind 17 Frühgeborene (23%) und 8 Übertragungen (11%). In der Literatur gab es keinen Hinweis darauf, daß Frühgeburten oder Übertragungen bei M. Hirschsprung gehäuft anzutreffen sind.

c) Nebendiagnosen

Im Gegensatz zu den anderen Krankheitsbildern dieser Arbeit fanden sich bei Megacolon congenitum weniger Begleitmißbildungen (Tab.17).

Tab.17. Zusätzliche Fehlbildungen bei 7 von 75 Fällen mit Megacolon congenitum

Hydrocephalus	1
Mikrocephalus	1
Turmschädel	1
tiefsitzende, dysplastische Ohrmuscheln	1

Hypertelorismus	1
Strabismus convergens	1
partielle Cataracta congenita beidseits	1
Lippenkiefergaumenspalte	1
kurzes Philtrum	1
Dysplasiesyndrom	1
Neurodermitis	1
Epithelzyste	1
Kryptorchismus	1
offener Ductus Botalli	1

Passarge (1967) und Sieber (1979) weisen auf die signifikante Häufigkeit von assoziierten Anomalien hin, die hier nicht bestätigt werden kann.

Die Angaben in der Literatur über M. Hirschsprung als Begleitmißbildung bei Trisomie 21 sind bemerkenswert: Passarge (1967) 2%, Swenson e.a. (1973) 3,2% und Sieber (1979) 5%. Bei dieser Arbeit gibt es keine Patienten mit Trisomie 21. Die Häufigkeit dieser Chromosomenaberration mit begleitendem M. Hirschsprung liegt nach Meinung Swensons e.a. (1973) über der zu erwartenden von 1:600 in der Normalbevölkerung.

d) Kasuistik

In diesem Abschnitt werden 4 Familien beschrieben, in denen ein weiteres Familienmitglied dieselbe oder eine andere angeborene Fehlbildung aufweist.

Fall 1: B.,R., männlich, geb. 8.11.66
Der Knabe wurde als 5. Kind gesunder Eltern geboren.
Über die Schwangerschaft sind keine Besonderheiten bekannt.
Bis auf das 3. Kind sind alle übrigen Kinder gesund. Dieser Knabe, geb. 1964, hat einen angeborenen Klumpfuß (Pes varus) (Abb. 21).

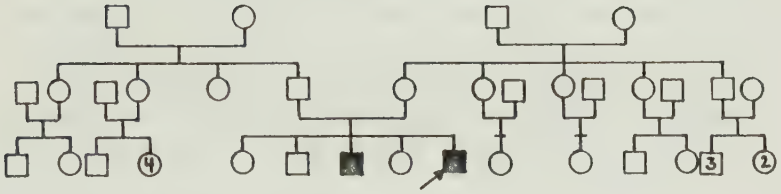


Abb.21. Stammbaum der Familie B.
Megacolon congenitum des Patienten und Klumpfuß seines älteren Bruders

Fall 2: K.,K., weiblich, geb. 12.3.71

Das Mädchen wurde als 2. Kind gesunder Eltern geboren. Außer dem Megacolon wurden diagnostiziert: offener Ductus Botalli, Strabismus convergens, Mikrocephalus, Hypertelorismus, tiefsitzende dysplastische Ohrmuscheln, kurzes Philtrum.

Die Mutter berichtete von Zyklusstörungen vor der Schwangerschaft. Während der Gravidität war es ungefähr im 2. Monat zu Blutungen gekommen.

Etwa 1 Jahr vor dieser Schwangerschaft hatte die Mutter eine Fehlgeburt gehabt. Das dritte Kind, ein Knabe, wurde 2 Jahre nach der Patientin geboren; er verstarb 4 Monate post partum. Bemerkenswert ist, daß die Mutter auch bei dieser Schwangerschaft innerhalb des ersten Drittels Blutungen hatte. Der dystrophe Knabe wies, ebenso wie die Patientin, einen Mikrocephalus und zudem eine Ureterstenose auf. (Abb.22)

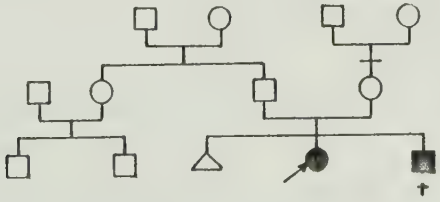


Abb.22. Stammbaum der Familie K.
Megacolon congenitum der Patientin und Ureterstenose des Bruders

Fall 3: Sch.-S., T., männlich, geb. 23.9.68
Der Knabe wurde als 3. Kind mit Megacolon congenitum und Neurodermitis geboren. Beim Vater besteht eine familiäre Belastung mit Heufieber, Allergien und Ekzemen.
Die Schwangerschaft der gesunden Mutter verlief unauffällig.
Das erste Kind, ein Knabe, geb. 1959, wurde mit Meningomyelocele und Hydrocephalus geboren. Das zweite Kind, ein Mädchen, geb. 1966, ist gesund (Abb.23).

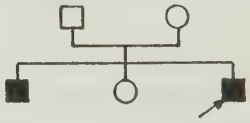


Abb.23. Stammbaum der Familie Sch.-S.
Megacolon congenitum des Patienten und Meningomyelocele mit Hydrocephalus bei dessen Bruder

Fall 4: W.,K., männlich, geb. 22.7.69
Der Knabe wurde als 4. Kind 14 Tage zu früh geboren.
Die Schwangerschaft war ohne Besonderheiten verlaufen.
Die Mutter des Knaben, geb. 1939, und das 1. Kind, ein Mädchen, geb. 1961, wurden mit derselben Anomalie geboren. Das Mädchen ist inzwischen verstorben.
Das 2. Kind, ebenfalls ein Mädchen, geb. 1962, wurde 2 1/2 Monate zu früh geboren und verstarb post partum (Abb.24).
Die Eltern dieses Patienten sind untereinander verwandt, der Verwandtschaftsgrad wurde allerdings nicht angegeben.

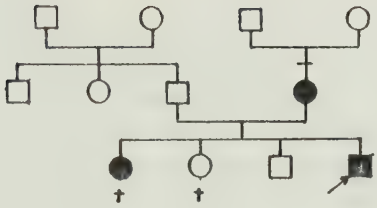


Abb.24. Stammbaum der Familie W.
Megacolon congenitum des Patienten, seiner Mutter und Schwester

Isoliert treten diese Mißbildungen in 94-97% der Fälle auf (Bodian e.a. 1951), familiär gehäuft sieht man sie in 3-6% (Althoff 1962).

Einen rezessiven Erbgang halten Bodian e.a. (1951) wie Althoff (1962) und Passarge (1967) für unwahrscheinlich, da sie in ihrem Krankengut keine Blutsverwandtschaft der Eltern nachweisen konnten. Im Gegensatz dazu steht der Fall 4 der Kasuistik, bei dem die Eltern des Patienten blutsverwandt sind, also ein rezessiver Erbmodus von der Mutter auf 2 oder sogar 3 ihrer Kinder in Erwägung zu ziehen ist.

Es wurden zur Klärung der Genetik auch Zwillingsbeobachtungen herangezogen, die aber kein eindeutiges Ergebnis erbrachten, da alle möglichen Formen beschrieben wurden: dizygot diskordantes Verhalten (Bodian und Carter 1963, Passarge 1967), dizygot konkordantes (Swenson 1959), monozygot konkordantes (Bodian e.a. 1951, Emanuel e.a. 1965a) und monozygot diskordantes Verhalten (Swenson 1959). Bei den beiden genannten Zwillingspaaren ist nicht bekannt, ob sie mono- oder dizygot sind, aber es ist mit Sicherheit diskordantes Verhalten bezüglich der Vererbung des Megacolon congenitum anzunehmen.

Das gleichzeitige Auftreten von Trisomie 21 und M. Hirschsprung (2%, Passarge 1967) veranlaßt Emanuel e.a. (1965b) und Graivier und Sieber (1966) zu der Hypothese, daß das Gen für die Ausprä-

gung der Anomalie auf dem Chromosom 21 liegen könnte.

Passarge (1967) hält eine geschlechtsmodifizierte multifaktorielle Vererbung für möglich. Lehmann (1972) diskutiert eine Polygenie bzw. ein multifaktorielles genetisches System mit mehreren Genpaaren. Seiner Meinung nach könnte auch eine geringe Penetranz und Expressivität von Bedeutung sein.

Über familiäres Vorkommen bei Müttern und Kindern berichteten Stage (1963), Donald und Donald (1964) und Swenson (1967). Lehmann (1972) fiel bei diesen Familienuntersuchungen in der Literatur die häufige Übereinstimmung der Länge der aganglionären Zone bei den Betroffenen auf, für deren Entstehung Bodian und Carter (1963) eine genetische Prädisposition für möglich halten, die spezifisch für die Ausbildung kurzer oder langer aganglionärer Segmente ist.

32 von Swensons e.a. Patienten (1973) hatten ein oder mehrere Geschwister mit Megacolon congenitum, das entspricht einer Häufigkeit von 7,8%. Außerdem gaben 4 Eltern (0,8%) und 7 andere Verwandte (2,2%) an, diese Fehlbildung zu haben.

Das Wiederholungsrisiko liegt für Geschwister von Patienten bei 5% (Pilling und Cresson 1969) bzw. 6% (Touloukian 1973c). Dabei ist zu berücksichtigen, daß das Risiko für Geschwister von Mädchen bei 7,2% und von Knaben bei 2,6% liegt (Witkowski und Prokop 1976). Da bei familiärem Vorkommen eines langen Segmentes das Verhältnis von Knaben zu Mädchen gleich oder sogar zugunsten der Knaben ist, ergibt sich ein Wiederholungsrisiko von 18% für Brüder von weiblichen Patienten mit langem Segment und 0,6% für Schwestern von männlichen Patienten mit kurzem Segment (Sieber 1979). Das Risiko für die allgemeine Bevölkerung liegt nach Passarge (1967) bei 0,02%.

3. A B D O M E N

3.1 Omphalocele

3.1.1 Entwicklungsgeschichte des physiologischen Nabelschnurbruches

In der 3.-4. Fetalwoche bleibt das Körperwachstum hinter dem Wachstum des Dünndarmes zurück. Dadurch haben die Darmschlingen der fetalen Nabelschleife nicht mehr genügend Platz in der Bauchhöhle und ragen von der 5.-10. Woche mit einem Teil des Zoeloms in die primitive Nabelschnur, die Dottersack, Dottergang, zwei Arterien, eine Vene und Allantoisreste enthält, vor (physiologischer Nabelschnurbruch). Durch verstärktes Wachstum der Bauchhöhle ziehen sich die Darmschlingen in der 11. Woche wieder zurück (Abb.25). Nach Obliteration von Allanois, Dottergang und Dottergefäßen bleiben die Nabelgefäße, umgeben von Wharton-Sulze und Amnion, in der endgültigen Nabelschnur zurück (Starck 1965, Schuster 1979).

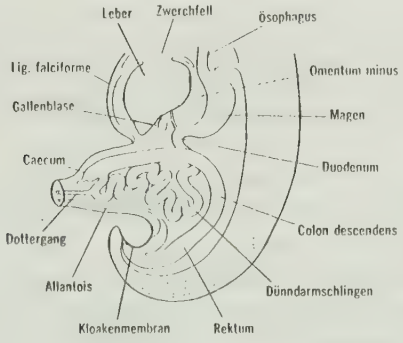


Abb.25. Physiologischer Nabelschnurbruch beim ca. 8 Wochen alten Embryo (Langman 1972)

3.1.2 Pathogenese

Müntener (1970) sieht die Ausbildung einer Omphalocele primär als Folge eines mangelhaften Verschlusses der Bauchwand durch die kranialen, kaudalen und lateralen Falten, die sich von allen Seiten gegen den Nabel vorschieben und sekundär erst kommt es zu einem Eingeweideprolaps in den Bruchsack. Er begründet seine Auffassung damit, daß im physiologischen Nabelschnurbruch nur Mitteldarmabschnitte vorliegen, während bei der Omphalocele daneben noch Leber und andere Intestinalabschnitte vorkommen, die durch den zu weit gebliebenen primitiven Nabelring vorfallen. Die teratogene Determinationsperiode könnte also vor der 6. Woche liegen.

Mit dieser Theorie lassen sich aber noch nicht die verschiedenen Begleitfehlbildungen der Omphalocele erklären. Da sie auffallend häufig zu finden sind, ziehen Hofmann und Heinemann (1967) eine Ursache vor der 4. Schwangerschaftswoche in Erwägung.

Duhamel (1963) kommt zu dem Ergebnis, daß die Ursache in der Entwicklung der Bauchdecken aus den 4 Falten des Mesoderms zu suchen ist. Die kraniale Falte grenzt Herz, große Gefäße und Vorderdarm ab und bildet zusammen mit dem Septum transversum die Thorax- und Abdominalwand. Die kaudale Falte schließt vorn den hinteren Darm ab, umfaßt die Allantois als Vorläufer der Blase und bildet die untere Abdominalwand. Die lateralen Falten schliessen den Mitteldarm ab und bilden die seitliche Bauchwand (Hofmann und Heinemann 1967). Schädigungen der kranialen Falte führen neben Omphalocele zu unteren Sternaldefekten, Zwerchfell- und Perikarddefekten, Ektopia cordis und Rippenfehlbildungen (Typ I). Störungen im Bereich der kaudalen Falte bewirken außer einer Omphalocele eine Hinterdarmagenesie, Blasenekstrophie und urogenitale Mißbildungen (Typ II) und Schädigungen der lateralen Falten haben nur eine Omphalocele zur Folge (Typ III) (Hofmann und Heinemann 1967).

3.1.3 Pathologische Anatomie

Diese Hemmungsmißbildung der mittleren Bauchwand stellt sich als Bauchdeckenlücke in der Nabelgegend dar mit einem Bruchsack aus Peritoneum, Wharton-Sulze und äußerem Amnionepithel, in den Bauch-eingeweide (Dünndarmschlingen, manchmal Leber und Quercolon, selten Pancreas und Beckeneingeweide) vorgefallen sind. Die Nabelschnur inseriert meist am Scheitelpunkt der Vorwölbung (Hartl 1961, Helbig 1968, Loeschke 1971). Drüner e.a. (1968) sind der Ansicht, daß der Bruchsack nur aus Wharton-Sulze und Amnion und nicht auch noch aus Peritoneum besteht (Abb.26).

Die Bauchdeckenlücke kann einen Durchmesser von 1-2 oder bis zu 10 cm haben (Pickett 1973).

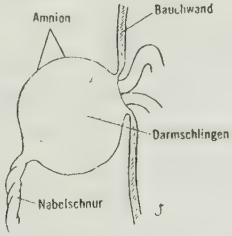


Abb.26. Omphalocele (Langman 1972)

Der vorliegende Darm ist oft in seiner Drehung unvollständig, da sie erst nach der Reposition des Darmes aus dem physiologischen Nabelschnurbruch vollendet wird (Starck 1965).

3.1.4 Eigene Fälle und Diskussion

In dem Krankengut gibt es 28 Kinder mit Omphalocele. Das Verhältnis von männlichem zu weiblichem Geschlecht beträgt 19:9, also ungefähr 2:1. 18 Kinder waren Erstgeborene, 7 Zweit-, 1 Dritt- und 2 Mehrgeborene.

Über die Häufigkeit berichten folgende Autoren in der Literatur:

Drüner e.a. (1968)	1:3000 - 1:10.000
Krenn (1970)	1:3200 - 1:10.000
Pickett (1973)	1:6000
Schuster (1979)	1:6000 - 1:10.000

In der BRD werden pro Jahr etwa 200-300 Kinder mit Omphalocele geboren (Berghaus e.a. 1968).

Auf die Bevorzugung von Knaben, entsprechend den vorliegenden Ergebnissen, weisen Eckstein (1963), Berghaus e.a. (1968) und Pikkett (1973) hin.

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter bei der Geburt ihres Kindes liegt zwischen 18 und 38, das der Väter zwischen 23 und 42 Jahren (Tab.18).

Tab.18. Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Omphalocele

Alter	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45
Mütter	4	6	12	6	2	
Väter		6	5	12	2	1

McKeown e.a. (1953) kamen zu dem Ergebnis, daß die Ausbildung einer Omphalocele nicht von der Geburtenfolge, aber wohl von dem Alter der Mutter abhängig ist, da sie eine Häufung bei älteren Müttern feststellten. Der Unterschied zwischen Müttern über 37 Jahren und jüngeren Frauen mache 8% aus.

Eine Patientin hat ein Zwillingsgeschwister, das gesund ist.

In einer Familie war das 1. Kind eine Totgeburt (Nabelschnurumschlingung), das 2. Kind starb im Alter von 5 Jahren an Leukämie, das 3. Kind ist der Patient.

Von den 6 Kindern einer Familie starben das 4. Kind im Alter von 3 Monaten (Durchbruch des Septum cordis) und das 5. Kind, der Patient, im Alter von 2 Monaten mit folgenden weiteren Fehlbildungen: Lippenkiefergaumenspalte, Vitium cordis, Nierenmißbildung und Ureterfehleinmündung.

3 Familien werden in der Kasuistik genauer besprochen, da je-

weils ein weiteres Familienmitglied mit einer kongenitalen Anomalie geboren wurde.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Bei 5 Müttern waren vor der betreffenden Schwangerschaft Zyklusstörungen aufgetreten.
4 Mütter berichteten von vorangegangenen Fehlgeburten, eine von einer Totgeburt (Nabelschnurumschlingung).
6 Frauen hatten während der Gravidität geraucht und zwar 2 gelegentlich mens I-III, je eine bis zu 10 Zigaretten mens I-II und I-IV und je eine bis zu 20 Stück pro Tag mens I-III und mens I-IX.
5 Frauen hatten gelegentlich etwas Alkohol getrunken.
Folgende Medikamente waren von 6 Müttern eingenommen worden: Schlafmittel, Antiemetika, Analgetika, Eisenpräparate (Kendural C), Antihypertonika (Lasix), Präparate gegen Sodbrennen; außerdem Valium, Duogynon, Pille, Baldrian, Moronal und Venoruton.
Gegen Pocken wurden in der 4. und 22. Woche 2 Mütter geimpft. Dazu ist nach Schmidt-Matthiesen (1975) zu bemerken, daß eine solche Impfung während der ersten 4 Wochen ohne Bedeutung für die Schwangerschaft ist; eine Impfung innerhalb mens IV und mens IX, die als Wiederholungsimpfung gegeben wird, ist unerwünscht und sollte nur bei zwingender Indikation und unter gleichzeitiger Gabe von Hyperimmunglobulin oder Gammaglobulin durchgeführt werden.
In einem Fall wurde der Thorax geröntgt, wobei die Zeit der Exposition unbekannt ist.
Angaben über Erbrechen während der Gravidität machten 5 Mütter: mens I, mens II-IV, mens I-VII und zweimal mens I-IX.
Zu einer Blutung war es in der 26. Woche, mens I-II und kurz vor der Entbindung bei 3 Müttern gekommen.
Folgende Erkrankungen wurden angegeben: Phlebitis mit stationärer Behandlung, Herpes zoster mens III, Toxoplasmose und Listeriose, Grippe und Angina tonsillaris mens III, Zystitis.

In 3 Fällen kam ein Hydramnion, in einem Fall ein Oligohydram-

nion vor.
Bei einer Mutter war es während der Schwangerschaft zu Frühgeburtsbestrebungen gekommen; die Geburt erfolgte dann in der 38. Woche.
In je 2 Fällen wurde die Geburt eingeleitet und durch eine Sectio entbunden. Zwei Kinder stellten sich in Steiß- und eines in Steiß-Fußlage zur Geburt.
In einem Fall war das Fruchtwasser mekoniumhaltig und die Nabelschnur prolabiert, in einem anderen Fall war das Fruchtwasser grün-schwarz verfärbt.
Von den 28 Kindern mit Omphalocele verstarben 4 perinatal, 8 waren Frühgeborene, 3 Übertragungen. Eckstein (1963) fand bei seinen Patienten 20%, Aitken (1963) 25% Frühgeburten.

c) Nebendiagnosen

Die folgende Tabelle zeigt die neben der Omphalocele diagnostizierten Anomalien(Tab.19).

Tab.19. Zusätzliche Fehlbildungen bei 16 von 28 Kindern mit Omphalocele

Gastrointestinaltrakt:			
Pylorusstenose	2	Cardiainsuffizienz	1
Meckel Divertikel	3	Coecum mobile	2
Ösophagusstenose	1		
Urogenitaltrakt:			
Nierenmißbildung	1	Kryptorchismus	2
Hydronephrose	1	Hypoplasie Uterus und kleine Labien	1
Cystenniere	1		
Nierenaplasie	1	Dysplasie und Ektopie Ovar und Tube	1
Ureterfehleinmündung	1	Epispadie	1
Hydroureter	1		
Bauchwand:			
Rectusdiastase	2	Ductus omphaloentericus persistens	2

Extremitäten:

Polydaktylie	3	Syndaktylie	1
Dysmelie obere Extremität	1	Spalthand/-fuß	1
Hypodaktylie	1	Aplasie Ellbogengelenk	1
Aplasie und Dystrophie der Nägel	1		

Herz:

Vitium cordis	6	Cordis biloculare	1
Ektopia cordis abdominis	1	Aplasie des Perikards	1

Kopf:

Lippenkiefergaumenspalte	2	Mikrocephalus	1
Aplasie beider Tractus und Bulbi olfactorii	1	Schädel- und Gehirnfehlbildung	1
klaffende Schädelnähte	1	Dysplasie Ohrmuschel	1
dünne Schädelkalotte	1	Dysplasie Nasenflügel	1
		Strabismus convergens	1

Sonstige:

hyaline Membranen	1	Chilaiditi-Syndrom (Lageanomalie des Dickdarmes)	1
Xanthelasmen	1	Goltz-Gorlin-Syndrom (multiple nävoide Basalzellepitheliome)	1
Lageanomalie Milz	1		
Pancreas anulare-	1		

Omphalocele als Begleitmißbildung bei Trisomie 21 wurde bei einem Patienten festgestellt.

Verschiedene Autoren weisen auf die Häufigkeit zusätzlicher Mißbildungen hin. Krenn (1970) 59-79%, Hartl (1961) 60%, Eckstein (1963) 37%, Bill (1969) 50%, Kröling (1973) 57%. Die eigenen Ergebnisse von 57% entsprechen damit denen in der Literatur. Die häufigsten assoziierten Anomalien sind die des Urogenitaltraktes (40%), des weiteren cardiovaskuläre (16-20%) und solche des ZNS (4%) (Pickett 1973).

d) Kasuistik

In den folgenden 3 Fällen findet sich bei je einem weiteren Familienmitglied eine angeborene Anomalie: Polydaktylie, Meningomyelocele und eine weitere Omphalocele.

Fall 1: D.,C., männlich, geb. 25.6.73
gest. 11.8.73

Der Knabe kam als 2. Kind gesunder Eltern etwa 2 Wochen zu früh zur Welt. Neben der Omphalocele wurde eine Darmmißbildung diagnostiziert.
Die Mutter hatte 1969 und 1972 je eine Fehlgeburt gehabt.
Die Schwangerschaft verlief unauffällig; die Mutter rauchte bis mens II gelegentlich Zigaretten.
Die Schwester der Großmutter mütterlicherseits hatte etwa 1939 einen Knaben mit Meningomyelocele geboren, der im Alter von 3 Monaten starb (Abb.27).

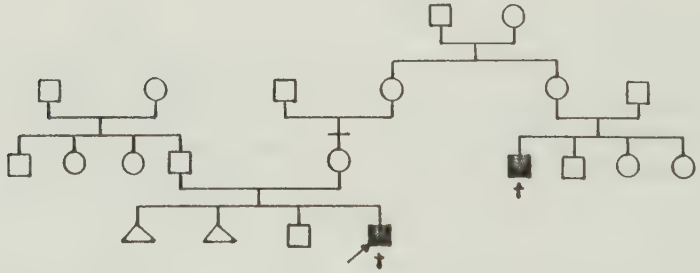


Abb.27. Stammbaum der Familie D.
Omphalocele des Patienten und Meningomyelocele des Sohnes der Schwester der Großmutter (mütterlicherseits)

Fall 2: A.,K., männlich, geb. 24.11.74

Der Knabe wurde als 1. Kind 10 Tage zu spät geboren; er wies neben der Omphalocele noch eine Rektusdiastase auf.
In den ersten Wochen der Schwangerschaft hatte die Mutter Duogynon (Progesteron + Östradiol) verordnet bekommen; später nahm sie Medikamente gegen Sodbrennen und gegen Ende der Schwanger-

schaft Lasix ein. Sie hatte bis mens II bis zu 10 Zigaretten pro Tag geraucht.
Der Vater des Patienten wurde mit Polydaktylie geboren; die beiden 5. Finger jeder Hand sind zweimal ausgebildet (Abb.28).

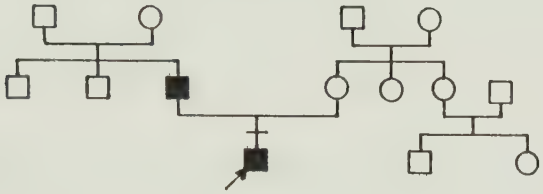


Abb.28. Stammbaum der Familie A.
Omphalocele des Patienten und Polydaktylie des Vaters

Fall 3: H., männlich, geb. 16.4.74
gest. 21.4.74

Der Knabe wurde als 1. Kind 7 Wochen zu früh (29. Schwangerschaftswoche) mit einem Hydramnion geboren.
Die Mutter hatte während der Schwangerschaft Alkohol getrunken und von einer Blutung in der 26. Woche berichtet.
In dieser Familie kommt bei dem Vater des Patienten noch einmal eine angeborene Omphalocele vor (Abb.29).

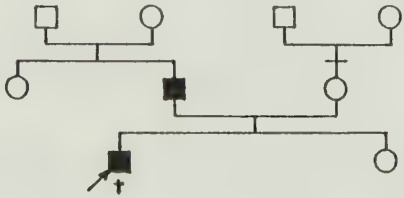


Abb.29. Stammbaum der Familie H.
Omphalocele des Patienten und dessen Vater

In der Literatur sind wenige familiäre Fälle von Omphalocele beschrieben. McKeown e.a. (1953) fanden 2 Geschwister mit dieser Fehlbildung, Eckstein (1963) berichtete von 2 Zwillingspaaren, von denen nur jeweils eines mit der Anomalie behaftet ist. Zu dieser Form von diskordantem Verhalten kann auch diese Arbeit einen Fall beitragen, bei dem nur einer der Zwillinge erkrankt ist.

Forshall (1960) untersuchte ebenfalls eine Familie mit familiärer Belastung.

Bensahel und Gross (1969) vermuten, daß bei der Ausbildung einer Omphalocele wahrscheinlich keine genetischen Faktoren eine Rolle spielen.

Obwohl hier auch ein Fall mit familiärem Vorkommen zu den wenigen Fällen in der Literatur beizutragen ist, läßt sich doch kein verantwortlicher spezifischer endogener oder exogener Faktor feststellen. Aus diesem Grund ist das Wiederholungsrisiko für Geschwister oder Kinder von Patienten unbekannt.

Thompson und Thompson (1969) gehen bei der Omphalocele von einer multifaktoriellen Vererbung aus.

Es sei noch auf eine experimentelle Untersuchung hingewiesen: Davis e.a. machten 1970 Versuche mit schwangeren Ratten, bei denen sie ab dem 1. Tag der Schwangerschaft mit einer speziellen Diät einen Vitamin-B_6-Mangel induzierten. Die Feten dieser Ratten wiesen neben Schädigungen des Skeletes, Nervensystems und einer Milzhypoplasie eine Omphalocele auf (teratogenetisches Syndrom bei Vitamin-B_6-Mangel).

Der Fall 2 aus unserer Kasuistik scheint noch erwähnenswert, bei dem die Mutter des Patienten in den ersten Wochen der Schwangerschaft Duogynon eingenommen hatte. Es wäre in einer eigenen Studie zu klären, ob dieses Medikament, das Progesteron und Östradiol enthält, teratogene Eigenschaften besitzt.

Seit neuerer Zeit besteht die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik einer Omphalocele durch die alpha-Feto-Proteinbestimmung im Fruchtwasser mittels Amniocentese. Bei dieser Mißbildung wie

bei Ösophagusatresie, Duodenalatresie und z.B. offenen Defekten des Neuralrohres ist dieses Protein deutlich über die Norm (höchste Konzentration im Fruchtwasser um die 14.-16. Woche) erhöht (Weitzel 1978). Durch diese Fruchtwasserdiagnostik ergeben sich für betroffene Familien bessere Möglichkeiten der genetischen Beratung, ob mit einem Kind mit Omphalocele zu rechnen ist oder nicht.

3.2 Gastroschisis

3.2.1 Entwicklungsgeschichte der vorderen Bauchwand

Das paraxial beiderseits neben der Chorda dorsalis und dem Neuralrohr liegende Mesoderm teilt sich in der 3. Woche in einzelne Abschnitte, die Somiten. Die Zellen der ventralen und medialen Wand (Sklerotomzellen) wandern in der 4. Woche in ventromedialer Richtung aus.

Das lateral an die Somiten anschließende Mesenchym wird zur dorsalen Somatopleura (parietales Mesoderm) und ventralen Splanchnopleura (viszerales Mesoderm). Dazwischen liegt das intraembryonale Coelom (Abb 30).

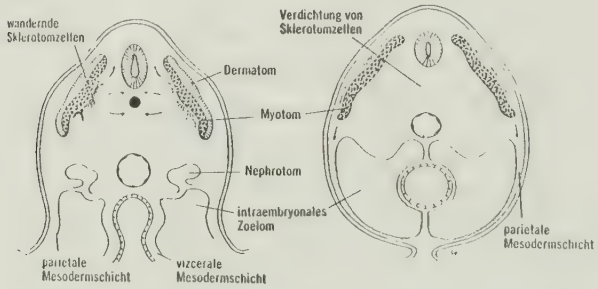


Abb.30. Querschnitt durch einen 4 Wochen alten Embryo mit Ausbildung von Somato- und Splanchnopleura (Langman 1972)

Beide wachsen in der 4. Woche weiter nach ventral und bilden die Bauchwand, die in der 5./6. Woche vollständig verschlossen wird. Vier Wachstumsrichtungen treten besonders hervor: aus kranialer Richtung, aus kaudaler Richtung und von beiderseits lateral (Abb.31).

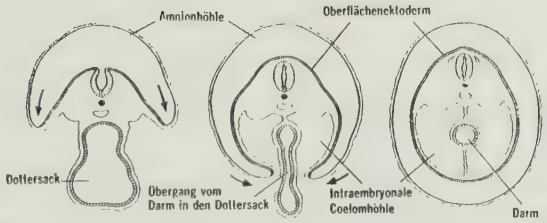


Abb.31. Laterale Krümmung und Verschmelzung der Schichten der vorderen Bauchwand (Langman 1972)

Supraumbilikal ist die Bauchwand längere Zeit noch sehr dünn, es kommt erst in der 8. Woche zur Einwanderung von Mesenchym, das infraumbilikal schon in der 4. Woche vorhanden ist und aus dem sich Myoblasten differenzieren, die die Bauchmuskulatur bilden. In der 12. Woche ist die endgültige Bauchwand ausgebildet (Duhamel 1963, Müntener 1970).

3.2.2 Pathogenese

Duhamel (1963) erklärt wie Pickett (1973) die Entstehung einer Gastroschisis mit einer fehlerhaften Mesenchymdifferenzierung der Somatopleura im Bereich der lateralen Falten um die 4. Woche. An der umschriebenen Stelle wird das Ektoderm resorbiert, so daß eine Spalte in der Bauchwand entsteht, durch welche der Dünndarm prolabiert. Diese Theorie erklärt auch die Tatsache, daß die normal ausgebildete Nabelschnur nie an der Fehlbildung beteiligt, sondern immer durch eine schmale Hautbrücke von ihr getrennt ist (Müntener 1970).

Schuster (1979) hält folgende Theorie für wahrscheinlicher: die Gastroschisis ist das Resultat einer Ruptur der Membran einer Nabelhernie. Wegen der noch nicht vollzogenen Fixation des Dünndarmes kann er vorfallen. Nach dem Membranriß wächst in der weiteren Entwicklung Haut zwischen Nabelbasis und vorgefallenen Darm und stellt beim Neugeborenen die Hautbrücke zwischen Mißbildung

und Nabel dar.

3.2.3 Pathologische Anatomie

Es stellt sich ein rechtsseitiger Bauchwanddefekt dar, der durch eine Hautbrücke vollkommen getrennt von der normal inserierenden Nabelschnur vorliegt. Es ist eventerierter Dünndarm ohne Bruchsack sichtbar. Der Darm ist verdickt und ödematös geschwollen, er kann auch mit grauem oberflächlichem Exsudat bedeckt sein. Typisch ist außerdem eine Nonrotation des Darmes und kein Vorfall von Leber oder Milz (Abb.32). Der Durchmesser der Bauchwandlücke liegt zwischen 3-5 cm, kann aber auch größer sein (Rickham 1963, Bill 1969, Pickett 1973, Schuster 1979).

Abb.32. Gastroschisis mit eventeriertem Dünndarm (Helbig 1961)

3.2.4 Eigene Fälle und Diskussion

In dem Krankengut fanden sich 25 Kinder mit Gastroschisis. Das Verhältnis von Knaben zu Mädchen beträgt 14:11; man kann also von einem Überwiegen des männlichen Geschlechts sprechen.
Von den 25 Kindern waren 15 Erstgeborene, 8 Zweit- und 2 Drittgeborene.
Krenn (1970) nennt eine Häufigkeit von 1:15.000 - 1:30.000,

Pickett (1973) 1:20.000 - 1:30.000, also ein seltenes Krankheitsbild.
Pieck (1968) spricht ebenfalls von einem Überwiegen von Knaben gegenüber Mädchen mit Gastroschisis.

b) Familienanamnese

Das Alter der Mütter bei Geburt ihres Kindes lag zwischen 19 und 34, das der Väter zwischen 18 und 39 Jahren (Tab.20).

Tab.20. Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Gastroschisis

Alter	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40
Mütter	1	14	4	4	
Väter	1	9	8	5	1

In der Kasuistik werden 4 Familien genauer beschrieben, bei denen bei einem weiteren Familienmitglied eine angeborene Fehlbildung auftritt: Lippenkiefergaumenspalte, Gaumenspalte, Spina bifida mit Hydrocephalus. In einer Familie gibt es einen zweiten Fall mit Gastroschisis.

In den übrigen Familien konnten keine auffallenden Befunde erhoben werden.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

3 Mütter gaben Zyklusstörungen vor der Schwangerschaft an.
In 2 Fällen war es vorher zu einer Fehlgeburt gekommen.
5 Mütter rauchten während der Gravidität bis zu 10 Zigaretten pro Tag, eine Mutter bis zu 20 mens I-III.
In 3 Fällen wurde mäßiger Alkoholkonsum angegeben.
8 Mütter nahmen folgende Medikamente ein: Antiemetika, Analgetika (Thomapyrin, Temagin), Laxantien (Agiolax), gegen Grippe und Sodbrennen; außerdem Vitaminpräparate und Valium.
Bei einer Mutter wurden zu unbekanntem Zeitpunkt die Nieren, bei einer anderen die Schulter geröntgt.

In 6 Fällen kam es zu Erbrechen, zweimal mens I-III, dreimal mens I-IV/VII und einmal mens I-IX.
Über eine Blutung während der Schwangerschaft berichteten 6 Mütter; sie trat entweder im ersten oder zweiten Drittel auf.
An Erkrankungen von 5 Müttern sind Anämie, chronischer Harnwegsinfekt, Wanderniere, Endocarditis, Gelenkrheumatismus, Virusgrippe mens II, Angina tonsillaris mens V und Glucosurie bekannt.
Es wurde in 2 Fällen ein Hydramnion und in einem Fall ein Oligohydramnion festgestellt.

3 Besonderheiten bei der Geburt sind eine Zangengeburt, ein Kind in Steißlage und ein Nabelschnurprolaps.
Das Fruchtwasser wurde viermal als schmutzig-gelb, hellbraun und flockig beschrieben.
8 Kinder waren perinatal verstorben. Frühgeburten waren 14, Übertragungen keine festzustellen.
Frühgeborene sind bei Gastroschisis häufiger als bei Omphalocele. Bill (1969) fand 41%, Schuster (1979) über 60% und Rickham (1963) sogar 77%.

c) Nebendiagnosen

Außer der Gastroschisis wurden noch folgende Anomalien diagnostiziert (Tab.21):

Tab.21. Zusätzliche Fehlbildungen bei 10 von 25 Kindern mit Gastroschisis

Intestinaltrakt:			
Anal- und Rektumatresie	1	Dünndarmatresie	1
Duodenalatresie	1	Colonatresie	1
Extremitäten:			
Dysmelie	1	Amelie linke untere Extremität und Agenesie Os coxae links	1
Syndaktylie	1		
Urogenitalsystem:			
Hodenaplasie	1	Megaureter	1

Nierenfehlbildung	1	Ureterfehlbildung	1
Hydronephrose	1		

Sonstige:

Arthrogryposis multiplex congenita mit Klumphand und -fuß und Hüftgelenksluxation	1	multiple Mißbildungen von Intestinum, Ureter, Leber und Aortenklappe	1
		hyaline Membranen	1

Zusätzliche Mißbildungen sind bei der Gastroschisis seltener als bei der Omphalocele (Bill 1969).
Fehlbildungen des Jejunum und Ileum sind bei Omphalocele in 1%, bei Gastroschisis in 14% vorhanden (Moore 1963).
Alle assoziierten Anomalien außer solchen des Dünndarmes finden sich bei der Omphalocele in 36%, bei der Gastroschisis in 4% (Schuster 1979).

d) Kasuistik

In diesem Kapitel werden 4 Familien beschrieben, bei denen jeweils ein weiteres Familienmitglied mit einer angeborenen Fehlbildung geboren wurde.

Fall 1: H.,C., weiblich, geb. 16.8.71
gest. 24.9.71

Das Mädchen wurde als 1. Kind geboren; es bestand ein Oligohydramnion, das die Mutter als dickflüssig und schmutzig-gelb beschrieb.
Die Mutter hatte in der Schwangerschaft bis zu 10 Zigaretten pro Tag geraucht. Zu Erbrechen war es zwischen mens I und VI/VII gekommen. Vor dieser Gravidität bestanden Zyklusstörungen.
Die Mutter litt 1970 an einem Magenulcus, beim Vater wurde 1959 eine 2/3-Resektion des Magens durchgeführt.
Der Sohn der Stiefschwester der Mutter (aus der ersten Ehe von deren Mutter) wurde mit Gaumenspalte geboren (Abb.33).

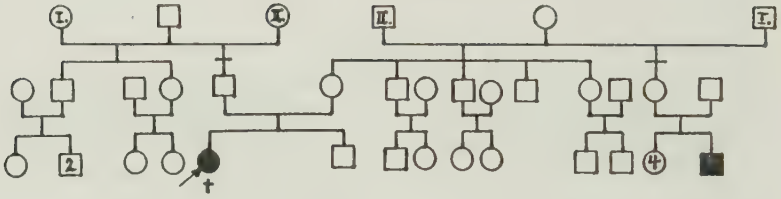


Abb.33. Stammbaum der Familie H.
Gastroschisis der Patientin und Gaumenspalte des Sohnes der Stiefschwester der Mutter

Fall 2: S., männlich, geb. 9.8.73
gest. 12.8.73

Der Knabe wurde als 1. Kind gesunder Eltern 5 Wochen zu früh geboren.

Die einzige Besonderheit in der Schwangerschaft war eine periodenähnliche Blutung mens I/II.

Die Mutter der Mutter des Patienten wurde mit einer Lippenkiefergaumenspalte geboren (Abb.34).

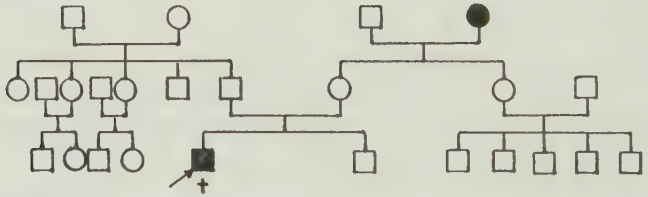


Abb.34. Stammbaum der Familie S.
Gastroschisis des Patienten und Lippenkiefergaumenspalte bei dessen Großmutter mütterlicherseits

Fall 3: M.,M., weiblich, geb. 27.6.74
gest. 29.6.74

Das Mädchen wurde als 1. Kind gesunder Eltern 8 Wochen zu früh geboren und wies neben der Gastroschisis noch folgende Fehlbildungen auf: Colonatresie, Dünndarmvolvolus, hyaline Membranen.

Die Schwangerschaft war komplikationslos verlaufen.

In der Familie des Vaters der Patientin kommt eine Verwandtenehe vor: die Mutter des Vaters ist das Kind eines Geschwisterpaares, das noch zwei weitere Mädchen hatte.
Eine Schwester der Mutter hat eine Tochter, geb. 1976, die mit Spina bifida und Hydrocephalus geboren wurde (Abb.35).

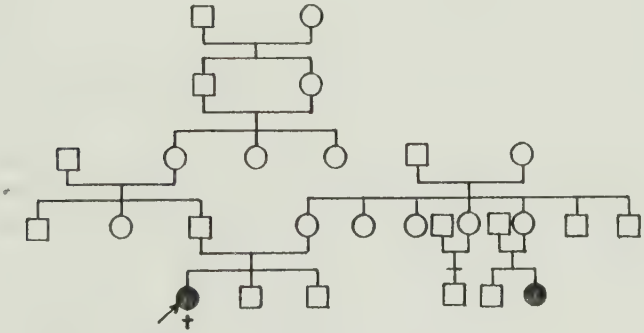


Abb.35. Stammbaum der Familie M.
Gastroschisis der Patientin und Spina bifida mit Hydrocephalus bei ihrer Cousine

Fall 4: M.,A., weiblich, geb. 26.1.72
Das Mädchen wurde als 1. Kind gesunder Eltern 2 Wochen zu früh geboren.
Das Fruchtwasser war nach Angaben der Mutter gelblich; ansonsten verlief die Schwangerschaft ohne Besonderheiten.
In dieser Familie tritt ein zweiter Fall mit Gastroschisis auf: eine Schwester des Vaters der Patientin verstarb 1945 7 Monate post partum an Gastroschisis (Abb.36).

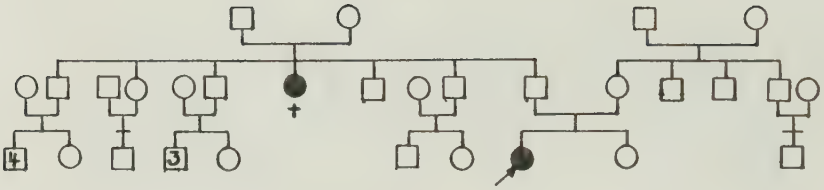


Abb.36. Stammbaum der Familie M.
Gastroschisis der Patientin und der Schwester des Vaters

Da es keine Veröffentlichungen über familiäre Fälle von Gastroschisis in der Literatur gibt, muß man sich mit der Beschreibung des Falles 4 in der Kasuistik begnügen, ohne im Vergleich mit anderen Familien Rückschlüsse auf endogene oder exogene auslösende Faktoren ziehen zu können. In der Familien- und Schwangerschaftsanamnese konnten auch keine auffälligen Befunde erhoben werden.

In Picketts Beschreibung der Gastroschisis von 1973 ist also auch das Wiederholungsrisiko für Geschwister ungeklärt, ein Risiko für Kinder von Patienten ist nicht gegeben.

Bemerkenswert ist, daß bei allen 4 Fällen außer der Hemmungsfehlbildung Gastroschisis ausschließlich weitere Hemmungsfehlbildungen (Gaumenspalte, Lippenkiefergaumenspalte, Spina bifida, Gastroschisis) auftreten.

D DISKUSSION

Die Organentwicklung vollzieht sich in der Embryogenese während der ersten drei Monate einer Schwangerschaft. Entwicklungsschäden während dieser Zeit, sog. Embryopathien, führen oft zu einer Fehl-oder Totgeburt, können aber auch Ursache von Mißbildungen sein. Nur etwa 10% aller angeborenen Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen sind auf ein bestimmtes Agens zurückzuführen, von den übrigen beruhen 20% auf einfach mendelnden Faktoren, 10% auf Chromosomenanomalien (z.B. Trisomie 21, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom) und 60% haben sowohl genetische als auch exogene Ursachen, deren Wirkungsweise unbekannt ist (Emery 1975, Murken 1977). Diese Anomalien, die die Tendenz zeigen, in Familien gehäuft vorzukommen, sind multifaktoriell ausgelöst, d.h. es sind mehrere Gene verschiedener Loci und Umweltfaktoren beteiligt (Thompson und Thompson 1969, Müller 1978).

Die Entstehung von Embryopathien hängt davon ab, zu welchem Zeitpunkt der Entwicklung des Embryos teratogene Noxen einwirken. Jedes Organ durchläuft in seiner Differenzierung eine sensible Phase, in der es besonders empfindlich gegenüber schädigenden Agentien ist. Diese sensiblen Phasen äußern sich durch gesteigerte Aktivität des Stoffwechsels und verminderte Abwehrreaktionen gegenüber diesen Noxen.

Es wird nachfolgend die fragliche Teratogenität der Noxen diskutiert, die bei dieser Arbeit auffielen:

Nikotin
Alkohol
ionisierende Strahlen
Erbrechen
Blutungen
Medikamente
Krankheiten.

a) Nikotin

Durch Nikotinabusus kann es zu Plazentainsuffizienz und intrauterinem Wachstumsrückstand kommen (Schmidt-Matthiesen 1975). Pfeiffer (1977) berichtet von 2,5mal mehr Totgeburten bei starken Raucherinnen als bei Nichtraucherinnen. Das Geburtsgewicht ist durchschnittlich um 100 - 200 g gegenüber Neugeborenen nicht rauchender Mütter reduziert (Majewski 1978b).

Die folgende Tab. 22 zeigt die Verteilung des Zigarettenkonsums von 42 der 288 Mütter während der Schwangerschaft.

Tab.22. Zigarettenkonsum während der einzelnen Schwangerschaftsmonate

Monate	Zigaretten (Stück)	Mütter
I - II	bis 10	1
I - III	gelegentlich	11
	bis 20	1
I - IV	bis 10	1
I - VI	gelegentlich	4
IV - IX	bis 10	1
I - IX	bis 10	18
	bis 20	3
	über 30	2

Obwohl Majewski (1978b) darauf hinweist, daß teratogene Wirkungen des Nikotins bisher nicht nachgewiesen werden konnten, kann eine schädigende Wirkung nicht ausgeschlossen werden, auch aufgrund der von Schmidt-Matthiesen (1975) angesprochenen Plazentainsuffizienz. Zumindest in den Fällen von Nikotinabusus im ersten Schwangerschaftstrimenon ließe sich eine durch Nikotin verursachte Blut- und damit Sauerstoffmangelversorgung des Embryos in Erwägung ziehen, die während der Organogenese an der Fehlentwicklung eines Organs mitbeteiligt gewesen sein könnte.

Es ist dabei zu berücksichtigen, daß die Frage nach Zigarettenkonsum im Fragebogen, ebenso wie bei direkter persönlicher Anamnese, wahrscheinlich nicht dem wahren Sachverhalt entsprechend

beantwortet wird.

b) Alkohol

Majewski (1978a) nennt den Alkohol die bedeutungsvollste teratogene Noxe, nachdem schon Jones e.a. 1974 feststellten, daß bei 43% der Kinder alkoholkranker Mütter Schädigungen für die Nachkommen zu erwarten sind.

Die Alkoholembryopathie kommt doppelt so häufig vor wie M.Down und äußert sich in folgenden Symptomen: verkürzte Tragzeit des Kindes, intrauterine Hypotrophie, kraniofaziale Dysmorphie, Mikrocephalus, andere somatische Fehlbildungen (vor allem Skelet, Herz (Vitium cordis 29%), Genitalorgane) und Störungen der psychischen und intellektuellen Entwicklung (Pfeiffer 1977, Majewski 1978a). Ein fakultatives Auftreten gastrointestinaler oder abdominaler Mißbildungen läßt sich nicht ausschließen. Durch zusätzlichen Nikotinabusus der Mutter wird das Geburtsgewicht weiter verringert (Majewski 1978a).

Zur Alkohol-Embryopathie kommt es nur bei Müttern, die sich in der kritischen bzw. chronischen Phase der Alkoholkrankheit befinden (Seidenberg und Majewski 1978). 28-56g reiner Alkohol pro Tag erhöht das Risiko einer Schädigung auf 10%, bei über 56g pro Tag liegt das Risiko bei 19% (Vollbild der Alkohol-Embryopathie) (Hanson e.a. 1978). Neben dem Alkohol und seinen Metaboliten scheinen Vitamin B_6-Mangel und andere sekundäre Mangelerscheinungen bei der Pathogenese der Alkohol-Embryopathie eine Rolle zu spielen (Majewski 1978a).

Bis auf einen einzigen Fall konnten bei den 288 Müttern keine besonderen Befunde bezüglich des Alkoholkonsums erhoben werden. Auch hier ist wie bei Nikotin in Betracht zu ziehen, daß die Beantwortung der Frage nach dem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft sicher nicht immer vollständig ist. Bei dieser einen Mutter war seit Jahren chronischer Alkoholismus bekannt, als sie im Alter von 40 Jahren von ihrem Sohn, dem Patienten, entbunden wurde, der neben Anal- und Rektumatresie mit perinealer Fistel Hypospadie, Kryptorchismus beidseits und Scrotum bipartitum aufwies (Fall 1

der Kasuistik im Kapitel "Anal- und Rektumatresie"). In diesem Fall ist sicherlich eine Alkoholembryopathie zu diskutieren.

c) ionisierende Strahlen

Die Schädigung durch Röntgenstrahlen erfolgt entweder primär am embryonalen Gewebe, an Chromosomen und Zellteilungsprozessen des Keimes oder sekundär durch Einfluß auf den väterlichen oder mütterlichen Organismus (Dyban 1962). Embryo und Fetus sind während der gesamten Schwangerschaft besonders strahlensensibel, postnatal ist die Gefährdung weniger ausgeprägt (Stieve 1978).

Es gibt für jede Entwicklungsphase eine spezifische Schädigung:

- Strahleneinwirkung während der Präimplantationsperiode (Befruchtung bis 6.-8.Tag) hat das Absterben des Keims zur Folge;
- bei Exposition während der Organogenese in der Embryonalperiode (bis 50.Tag) bilden sich Mißbildungen aus;
- Strahlenschäden während der Organdifferenzierung in der Fetalperiode (50.Tag - Geburt) sind Wachstumsstörungen und erhöhte Tumorbildung (Stieve 1978).

Essbach (1961) berichtet von Tierexperimenten von Warkany, der bei Bestrahlung von Tieren in der Frühschwangerschaft mit 100 Rö-Einheiten eine nicht näher bezeichnete Zunahme der intrauterinen Totfrüchte und Mißbildungen beobachtete.

Thalhammer (1971) macht das Ausmaß der Schädigung abhängig vom Zeitpunkt und der Dosis der intrauterinen Bestrahlung. Sicher nachweisbare Strahlenwirkungen haben Dosen über 5 rad (= die vom Körper aufgenommene Dosis), bei Dosen unter 5 rad liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor. Dieser Grenzwert würde nach Stieve (1978) bei Untersuchungen mit Röntgenstrahlen und radioaktiven Stoffen bei sachgemäßer Durchführung nicht erreicht.

Bei den 288 Müttern wurden zwar Angaben über Strahlenexpositionen während der Gravidität gemacht, über den Zeitpunkt ließ sich aber wenig in Erfahrung bringen, so daß bezüglich der Strahlenbelastung während des ersten Trimenons keine Schlüsse gezogen

werden können.

d) Erbrechen

Erbrechen kann nach Schmidt-Matthiesen (1975) zumindest bis zur 12. Schwangerschaftswoche nicht als pathologisch angesehen werden.

Unter den 288 Müttern litten 52 zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität an Erbrechen; unter Berücksichtigung der Erhebungsprobleme bei dieser Frage gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, daß Erbrechen mit der Entwicklung einer Fehlbildung in irgendeinem Zusammenhang stehen könnte.

e) Blutungen

Eine Blutung in der ersten Schwangerschaftshälfte führt in 12-15% zu einer Frühgeburt; diese Zahl steigt bis ca. 26%, je häufiger eine Blutung auftritt (Mau 1977). Essbach (1961)hält den mit einer Blutung einhergehenden Sauerstoffmangel für einen nicht zu unterschätzenden Faktor bei der Ausbildung von Mißbildungen.

Von den 288 Müttern traten bei 43 zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft Blutungen auf. Davon waren das erste und zweite Trimenon besonders betroffen.

Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auf das Präparat Duogynon (Progesteron und Östradiol), das zum Schwangerschaftsnachweis verwendet wird und dabei Blutungen auslösen kann. Es wurde bei 2 Müttern, deren Kinder mit Ösophagusatresie und Omphalocele geboren wurden, im ersten Monat verordnet. Einen Hinweis auf Ausbildung einer Fehlbildung gibt es allerdings nicht, wohl aber die Möglichkeit der Hypoxie durch Blutungen.

Aufgrund der Häufung von Blutungen innerhalb der ersten drei Monate ist an die Möglichkeit einer Schädigung des Keimes durch Hypoxie zu denken.

f) Medikamente

Bei m Menschen ist bei 2-3% der angeborenen Fehlbildungen eine durch Medikamente induzierte Teratogenese verantwortlich zu machen (Degenhardt 1978).

Es sind folgende pharmakologische Wirkungen der Medikamente über die Mutter auf das ungeborene Kind zu erwarten:

- das Medikament wurde durch den Körper der Mutter und durch die Plazenta modifiziert, wirkt also indirekt auf das Kind;
- seine Wirkung kann kürzer oder länger als bei der Mutter sein;
- es besteht eine beträchtliche Differenz zwischen adultem und embryonalem Gewebe in der Empfindlichkeit auf das Medikament (Nishimura und Tanimura 1976).

Die teratogenen Effekte werden durch spezifische Interferenz mit pränatalen Entwicklungs- und Differenzierungsvorgängen ausgelöst (Neubert 1978).

Als mit hinreichender Sicherheit teratogen bewiesen sind

Thalidomid
androgene Hormone
Folsäureantagonisten,

verdächtigt werden Antikonvulsiva

und unter besonderen Bedingungen als teratogen gelten

Aspirin, Salizylate
Antibiotika
Tuberkulostatika
Chinin
Insulin in der Psychiatrie

(Degendardt 1978, Neubert 1978).

Wird Thalidomid zwischen dem 25. und 44. Tag (Fanconi und Wallgren 1972), dem 34. und 50. Tag (Kreipe 1968) bzw. dem 19. und 35. Tag (Degenhardt 1978) nach der Konzeption eingenommen, so kann es folgende Mißbildungen hervorrufen: Fehlbildungen des Herzens, der großen Gefäße, des Magen-Darmtraktes und der Verdauungs-

organe, des Urogenitalsystems, des Respirationstraktes und der Extremitäten. Innerhalb der genannten Phase besteht eine eindeutige Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Einnahme und der Art der Mißbildung (Degenhardt 1978). Lenz (1976) konnte den genauen Zeitpunkt der Schädigung für einige Fehlbildungen nachweisen:

41.-43. Tag post menstruationem: Analatresie,
43.-45. Tag post menstruationem: Duodenalatresie und -stenose,
50. Tag post menstruationem: Analstenose.

Ein Drittel der Betroffenen wurde tot geboren oder starb bald nach der Geburt, die Gesamtzahl betrug mehrere Tausend. Nachdem Thalidomid aus dem Handel gezogen wurde, war die Ausbildung solcher typischer Mißbildungssyndrome nicht mehr festzustellen (Pache 1977). Bei der Mutter eines Patienten mit Analatresie war nicht mit Sicherheit nachzuweisen, ob sie während der Schwangerschaft ein Thalidomidpräparat eingenommen hatte oder nicht.

Folgende Medikamente wurden von 68 Müttern während der Graviditität eingenommen (Tab.23):

Tab.23. Während der Schwangerschaft eingenommene Medikamente

Antiemetika (z.B. Legalon, Vomex A, Bonamine)	22
Analgetika (z.B. Thomapyrin, Tomagin, Optalidon, Ergosanol, Thalidomid)	13
Laxantien (z.B. Agiolax)	11
Schlafmittel (Betadorm)	4
Valium	4
Baldrian	1
Vitamine (z.B. Supradyn A)	6
Eisenpräparate (z.B. Kendural)	6
Osspulvit	1
Antihypertonica (z.B. Lasix)	3
Akrinor	1
Antimykotikum (z.B. Moronal)	1
Venoruton, Venostasin	3
Mexaform	1

Primosiston	5
Duogynon	2
Pille	2
Antitussiva	1
Grippemittel	2

Auf 4 Medikamente, die von einigen Müttern der Patienten während der Schwangerschaft eingenommen worden waren, wird besonders hingewiesen:

- Ergosanol, ein Analgetikum, das Aminophenazon enthält, ist in der Schwangerschaft kontraindiziert;
- Mexaform, das neurologische oder ophthalmologische Nebenwirkungen auslösen kann, sollte in den ersten 3 Monaten einer Gravidität nur bei strenger Indikationsstellung gegeben werden;
- Supradyn, ein Vitaminpräparat, dessen Vitamin-A-Anteil im Tierexperiment in hohen Dosen Extremitätenmißbildungen hervorruft; da eine Mutter bis zu 2 g pro Tag davon eingenommen hat, besteht durchaus die Möglichkeit der teratogenen Wirkung auf den Embryo;
- Duogynon sollte während einer Schwangerschaft nicht gegeben werden, weil es Blutungen auslösen kann. Einen Hinweis auf die Ausbildung von Fehlbildungen gibt es allerdings nicht.

Gal e.a. (1967) weisen darauf hin, daß nach Anwendung hormoneller Schwangerschaftstests teratogenetische Risiken möglich sind. Nora und Nora (1973) und Nora e.a. (1976) berichteten mehrfach von multiplen Mißbildungen bei Kindern von Müttern, die in der Frühschwangerschaft Östrogene und Gestagene erhalten hatten und nannten die beobachteten Anomalien Vactel-Syndrom (Vertebral, Anal, Cardial, Tracheal, Esophageal and Limb) oder Vacterl-Syndrom (+ Renal). Im Gegensatz dazu sieht Nocke (1978) keinen Zusammenhang zwischen Hormon-Exposition in der Schwangerschaft und Mißbildungen des Kindes.

Wird die therapeutische Dosis eines Medikamentes in der kritischen Frühphase der Entwicklung des Menschen beträchtlich überschritten, so kann fast jedes Medikament teratogene Effekte an

einer oder mehreren Organanlagen hervorrufen, vor allem, wenn polygene multifaktoriell bedingte angeborene Entwicklungsstörungen auftreten (Degenhardt 1978). Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß zumindest Supradyn eine schädigende Wirkung auf einen unserer Patienten hatte.

Aufgrund der Unkenntnis der Pharmakonwirkung während der Schwangerschaft ist die Risikoabschätzung in der Mehrzahl der Fälle immer noch fast unmöglich. Deshalb gilt die Warnung vor Arzneitherapie für die gesamten 9 Monate und nicht nur für das erste Trimenon (Neubert 1978).

Folgende Impfungen waren angegeben worden: gegen Tollwut (mens II), Tetanus (mens I, II, III), Poliomyelitis und Pocken. Eine Vakzination gegen Tollwut, Tetanus und Poliomyelitis ist während der gesamten Schwangerschaft zulässig. Eine Impfung gegen Pocken als Wiederholungsimpfung darf im ersten Trimenon und kurz vor der Entbindung nur mit Hyperimmunglobulin bzw. Gammaglobulin erfolgen, während mens IV-IX ist sie unerwünscht und nur bei zwingender Indikation und unter gleichzeitiger Gabe von Immunglobulin möglich (Schmidt-Matthiesen 1975).

Da über den Zeitpunkt der Pockenimpfung bei 2 Müttern nichts bekannt ist, läßt sich auch kein Schluß auf mögliche schädigende Einflüsse ziehen.

Töndury (1964) untersuchte Revaccinationen gegen Pocken in der Frühschwangerschaft und kam dabei zu dem Ergebnis, daß das Chorion keinen absoluten Schutz gegen das Eindringen von lebenden Viren bietet. Deshalb sollte jede Vaccination mit lebenden Viren, ausgenommen dringliche Indikation, während der Gravidität unterbleiben.

g) Erkrankungen

Eine Viruserkrankung der Mutter in der Gravidität kann zum Übertritt der Krankheitserreger vom mütterlichen Blut auf den Keim führen. Gesichert ist der Übertritt von Rubeolen-, Varizellen-, Variola-, Herpes-zoster-, Masern-, Grippe-, Poliomyelitis- und

Hepatitis-epidemica-Viren. Die Virusgrippe verursacht in der Frühschwangerschaft eine diaplazentare Störung der Organdifferenzierung der Embryonen (Essbach 1961).

An folgenden Erkrankungen litten 51 Mütter während der Schwangerschaft (Tab.24):

Tab. 24. Erkrankungen während der Schwangerschaft

Anämie	2
Kreislaufstörungen	2
Hypertonus	3
Wanderniere	1
chronischer Harnwegsinfekt	2
Glucosurie	1
Thrombose	1
Phlebitis	1
prätibiale Ödeme	1
Fluor	1
Sturz von einer Leiter	1
Stromschlag und Sturz auf den Rücken (mens IV)	1
chronische Bronchitis	1
hochfieberhafter unklarer Infekt (BKS über 100 mm)	1
Angina tonsillaris (mens III, V)	2
Gelenkrheumatismus	1
Endocarditis	1
Grippe	7
Zystitis	2
Uterus-Eileiter-Entzündung (mens I)	1
Ureteritis (mens IV)	1
Diabetes mellitus	1
Herpes zoster	1
Toxoplasmose, Listeriose	1
Pertussis	2
Masern	2

Bei der Toxoplasmose kommt es in 10% der Fälle zu einer diaplazentaren Infektion des Keimes (konnatale Toxoplasmose), die zu Aborten oder Organmanifestationen führt. Die Listeriose wird ebenso diaplazentar übertragen; die überwiegende Mehrzahl der Fälle ist frühgeboren. Die Mortalität der Neugeborenen liegt bei 15-30% (Schmidt-Matthiesen 1975).

Cardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus während einer Schwangerschaft führen zu hypoxischen Zuständen (Dyban 1962). Eine transitorische Hypoglykämie beim Diabetes mellitus schwangerer Frauen hat in 3-12% Mißbildungen der Kinder (Embryopathia diabetica) zur Folge. Diese Häufigkeit liegt 6-fach (Schulte (1975): 3-fach) höher als bei nichtdiabetischen Müttern. Unter den verschiedenen Mißbildungen wurden auch Darmatresien beobachtet (Essbach 1961). Es kommen leichte, schwere und multiple Fehlbildungen bei Kindern diabetischer Mütter vor; die leichten sind 3mal häufiger als bei Kindern gesunder Mütter (Pedersen 1972). Pfeiffer und Lenz (1968) berichten von einem kaudalen Regressionssyndrom, das bei Kindern von Diabetikerinnen 200mal häufiger zu beobachten ist.
Durch Makrosomie (Geburtsgewicht über 4500g) und Unreife steigt die perinatale Letalität bei solchen Kindern zusätzlich, die bereits ohne diese beiden Faktoren mit 5-10% weit über der Norm liegt (Theile 1978).

Die hier genannten Fälle von Viruserkrankungen könnten einen Einfluß auf die Entwicklung des Keimes genommen haben. Die Hypoxie, bei diesen Fällen verursacht durch Kreislaufstörungen, Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen der Mutter, führt wahrscheinlich zur Störung der Organogenese. Untersuchungen ergaben, daß die Gebirgsbevölkerung eine höhere embryonale Sterblichkeit und mehr Mißbildungen aufweist als die Bevölkerung, die in Höhe des Meeresspiegels lebt (Dyban 1962). Auch bei diesen Erkrankungen der Mütter ist eine Beteiligung an der Entstehung einer Fehlbildung nicht auszuschließen.

Bei den Überlegungen über mögliche teratogene Noxen, die bei der Entstehung einer Mißbildung eine Rolle spielen könnten, darf

nicht übersehen werden, daß dieselbe Fehlbildung durch verschiedene peristatische Schäden auslösbar sein kann. In weiteren prospektiven und retrospektiven Studien wird eine möglichst große Anzahl Patienten untersucht werden müssen, um über potentielle teratogene Stoffe mehr Klarheit zu bekommen. Ebensolchen Studien müßten alle abortierten Früchte unterzogen werden, um mit Hilfe einer genauen Familien- und Schwangerschaftsanamnese Hinweise auf prädisponierende Umweltfaktoren, aber auch auf mögliche genetische Faktoren, die auf einen Vererbungsmodus deuten könnten, zu erhalten.

Es ist noch hinzuweisen auf die pränatale Diagnostik von Ösophagusatresie, Duodenalatresie und Omphalocele, die durch die alpha-Feto-Proteinbestimmung im Fruchtwasser mittels Amniozentese möglich ist. Mit dieser Methode, die zwischen der 14. und 26. Woche durchgeführt werden sollte, lassen sich die bei diesen Mißbildungen stark über die Norm erhöhten alpha-Feto-Proteinwerte ermitteln (Weitzel 1978).

In der Tab.25 sind alle bei den 288 Patienten diagnostizierten Chromosomenaberrationen aufgeführt, bei denen als Begleitfehlbildung eine der beschriebenen Anomalien zu finden ist, die also als Ursache dieser Anomalien zu betrachten sind.

Tab.25. Chromosomenaberrationen als Ursache verschiedener Fehlbildungen

Fehlbildung	M.Down	M.Edwards
Ösophagusatresie	4	1
Duodenalstenose	5	
Duodenalatresie	2	
Anal- und Rektumatresie	3	
Omphalocele	1	
insgesamt	15	1

Im Anschluß an diese Diskussion geben Tab.26 und 27 noch einmal einen Überblick über die Anzahl der zusätzlichen Fehlbildungen der Patienten und weitere angeborene Fehlbildungen in den Familien.

Tab.26. Zusätzliche Fehlbildungen der 288 Kinder

Fehlbildung	Zusätzliche Fehlbildungen ja	nein	Gesamt
Ösophagusatresie	22	19	41
Duodenalstenose	7	9	16
Duodenalatresie	4	2	6
Jejunalstenose	-	1	1
Jejunalatresie	-	3	3
Ileumstenose	-	1	1
Ileumatresie	-	3	3
multiple Dünndarmatresien	2	8	10
Sigmaatresie	-	1	1
Rektumatresie	1	-	1
Analstenose	2	1	3
Analatresie Typ II und III	52	22	74
Megacolon congenitum	7	68	75
Omphalocele	16	12	28
Gastroschisis	10	15	25
insgesamt	123	165	288

Tab.27. Familien, bei denen wahrscheinlich Erbfaktoren bei der Entstehung der Fehlbildungen eine Rolle gespielt haben

Fehlbildung	Familien		Gesamt
	ja	nein	
Ösophagusatresie	1	40	41
Duodenalstenose	2	14	16
Duodenalatresie	1	5	6
Jejunalstenose	-	1	1
Jejunalatresie	-	3	3
Ileumstenose	-	1	1
Ileumatresie	-	3	3
multiple Dünndarm-atresien	1	9	10
Sigmaatresie	-	1	1
Rektumatresie	-	1	1
Analstenose	-	3	3
Analatresie Typ II und III	2	72	74
Megacolon congenitum	4	71	75
Omphalocele	3	25	28
Gastroschisis	4	21	25
insgesamt	18	270	288

E Z U S A M M E N F A S S U N G

Nach einleitender Darstellung von Entwicklungsgeschichte, formaler Genese und pathologischer Anatomie der angeborenen Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes und Abdomens werden die 288 Fälle des Krankengutes der Jahre 1970-1974 anhand der Familien-, Schwangerschafts- und Geburtsanamnese und zusätzlicher Fehlbildungen beschrieben.

Bezüglich der Vererbung der angeborenen Mißbildungen gibt es folgendes Ergebnis:
Unter den 41 Kindern mit Ösophagusatresie fand sich eine Familie, in der diese Fehlbildung zweimal auftrat. Daß Erbfaktoren hier eine Rolle gespielt haben, ist nicht auszuschließen; ansonsten ist eine multifaktorielle Genese in Betracht zu ziehen.
Die pränatale Diagnostik der Ösophagusatresie ist mit der alpha-Feto-Proteinbestimmung im Fruchtwasser möglich.

Von den 16 Kindern mit Duodenalstenose gibt es in 2 Familien je ein weiteres Familienmitglied, das von einer anderen Anomalie betroffen ist (Hypospadie, Gaumenspalte), aber keinen weiteren Fall mit Duodenalstenose. Es besteht kein Hinweis auf Erblichkeit.
Von den 6 Patienten mit Duodenalatresie hat ein weiteres Familienmitglied Meningocele; es gibt kein zweites Mal in einer Familie eine Duodenalatresie. Ein Anhalt für Erblichkeit ist nicht gegeben.
Pränatal ist die Duodenalatresie mit der alpha-Feto-Proteinbestimmung im Fruchtwasser diagnostizierbar.

Bei den 8 Stenosen und Atresien des Jejunum und Ileum findet sich kein familiäres Vorkommen und damit kein Hinweis für Erblichkeit.

Unter den 10 multiplen Dünndarmatresien tritt diese Mißbildung bei 2 Brüdern auf; in diesem Fall sind Erbfaktoren in Erwägung zu ziehen. Ansonsten kann keine Erblichkeit angenommen werden.

Unter 1 Sigmaatresie, 1 Rektumatresie und 3 Analstenosen fand sich kein familiäres Vorkommen und kein Hinweis auf Vererbung.

Bei den 74 Kindern mit Analatresie und Anal- und Rektumatresie gibt es eine Familie mit einer weiteren Analstenose und eine andere Familie mit einer weiteren Analatresie. In diesen Fällen ist die Beteiligung von Erbfaktoren zu vermuten.

Es gibt 4 Familien unter den 75 Fällen mit Megacolon congenitum (M. Hirschsprung), in denen weitere angeborene Fehlbildungen vorkommen: Klumpfuß, Ureterstenose, Meningomyelocele mit Hydrocephalus und familiäres Megacolon congenitum, wo die Eltern untereinander verwandt sind. In diesem Fall könnten Erbfaktoren beteiligt sein, in allen anderen Fällen scheint die Vererbung multifaktoriell zu sein.

Bei 28 Omphalocelel kommen in 3 Familien weitere Mißbildungen vor: Meningomyelocele, Polydaktylie und familiäre Omphalocele. Es ergeben sich Hinweise auf multifaktoriellen Erbgang.
Es gibt die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik der Omphalocele mit der alpha-Feto-Proteinbestimmung im Fruchtwasser.

4 Familien von 25 Patienten mit Gastroschisis sind von einer weiteren Mißbildung betroffen: Gaumenspalte, Lippenkiefergaumenspalte, Spina bifida mit Hydrocephalus und familiäre Gastroschisis. Bemerkenswert ist, daß diese Anomalien alle Hemmungsmißbildungen sind. Bei familiärer Gastroschisis ist nicht auszuschliessen, daß Erbfaktoren eine Rolle gespielt haben.

Trisomie 21 ist relativ erheblich als Ursache von Ösophagusatresie (4 Fälle), Duodenalstenose (5 Fälle), Duodenalatresie (2 Fälle), Anal- und Rektumatresie (3 Fälle) und Omphalocele (1 Fall).

In der Diskussion wird auf die teratogenen Wirkungen von Zigaretten, Alkohol, ionisierenden Strahlen, Blutungen, Medikamenten und Erkrankungen während der Schwangerschaft eingegangen.

F L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Aitken, J.: Exomphalos. Arch.Dis.Child 38, 126, 1963. Zit.n. Pieck (1968)

Althoff, W.: Zur Genetik der Hirschsprung'schen Krankheit. Zschr. menschl. Vererb.-u.Konstitutionslehre 36, 314, 1962. Zit.n. Becker (1972)

Anderson, R.C. und B.C. Reed: The likelihood of recurrence of congenital malformations. Lancet 74, 175, 1954

Beardmore, H.E.: The large intestine. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers 1969

Bensahel, H. und P. Gross: Omphalocele. Med.infant. 76, 757, 1969

Benson, C.D. und J.R. Lloyd: Duodenal obstruction of congenital origin. Am.J.Surg. 101, 610, 1961

Benson, C.D., M.W. Lotfi und A.J. Brough: Congenital atresia and stenosis of the colon. J.Pediat.Surg. 3, 253, 1968

Berant, M. und D. Kahane: Familial duodenal atresia. Arch.Dis. Childh. 45, 281, 1970

Berghaus, H., T. Senge und U.P. Ueberschär: Behandlungsprobleme bei der Omphalocele. Zbl.Chir. 93, 261, 1968. Zit.n. Krawinkel, C.: Klinik und Erbprognose bei genetisch bedingten kindlichen Fehlbildungen. Inaug.Diss.München 1974

Betke, K.: Erkrankungen der Verdauungsorgane. In: Keller, W. und A. Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Stuttgart: Thieme 1977

Bill, A.H.: Hernias of the abdominal wall other than inguinal. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers 1969

Bock, H.B. und J.H. Zimmermann: Study of selected congenital anomalies in Pennsylvania. Public Health Rep. 82, 446, 1967. Zit.n. Schärli (1971)

Bodian, M. und C.O. Carter: A family study of Hirschsprung's disease. Ann. Human Genet. 26, 261, 1963. Zit.n. Ehrenpreis (1970)

Bodian, M., C.O. Carter und B.C.H. Ward: Lancet 1, 6, 1949. Zit. n. Ehrenpreis (1970)

Bodian, M. e.a.: Hirschsprung's disease. Lancet 1, 302, 1951. Zit.n. Becker (1972)

Boyden, E.A., J.G. Cope und A.H. Bill jr.: Anatomy and embryology of congenital intrinsic obstruction of the duodenum. Amer.J.Surg. 114, 190, 1967

Cochran, J.L.: Imperforate anus in brothers. Amer.J.Dis.Child. 89, 350, 1955

Cozzi, F. und A.W. Wilkinson: Congenital abnormalities of anus and rectum. Mortality and function. Brit.Med.J. 1, 144, 1968

Davis, S.D., T. Nelson und T.H. Shepard: Teratogenicity of Vitamin B_6 Deficiency: Omphalocele, skeletal and neural defects and splenic hypoplasia. Science 169, 1329, 1970

Degenhardt, K.-H.: Teratogene Wirkungen von Pharmaka beim Menschen. Gyn. 11, 112, 1978

Donald, J.G. und J.W. Donald: Unusual manifestations of aganglionic disorder in the newborn. Surg. 56, 644, 1964

Drüner, H.U., W.Ch. Hecker, I. Joppich und B. Hahn: Chirurgisch bedeutsame Fehlbildungen im Bereich des Nabels. Fortschr.Med. 11, 477, 1968

Duhamel, B.: From the mermaid to anal imperforation: The syndrome of caudal regression. Arch.Dis.Childh. 36, 152, 1961

Duhamel, B.: Embryology of exomphalos and allied malformations. Arch.Dis.Childh. 38, 142, 1963

Dyban, A.P.: Grundriß der pathologischen Embryologie des Menschen. Jena: Fischer 1962

Ebel, K.D.: Dickdarm. In: Opitz, H. und F. Schmid: Handbuch der Kinderheilkunde 1965

Eckstein, H.B.: Exomphalos. A review of 100 cases. Brit.J.Surg. 50, 405, 1963

Ehrenpreis, T.: Hirschsprung's disease. Chicago: Year Book Med. Publ. 1970

Emanuel, B., M.P. Padorr und O. Swenson: Familial absence of myenteric plexus (congenital megacolon). J.Pediat. 67, 381, 1965a

Emanuel, B., M.P. Padorr und O. Swenson: Mongolism associated with Hirschsprung's disease. J.Pediat. 66, 437, 1965b

Emery, A.E.H.: Genetic counselling. Brit.Med.J. 3, 219, 1975

Engel, P.M.A., L.J.M. Vos, J.A. de Vries und P.J. Kuijjer: Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula in mother and child. J.Pediat.Surg. 5, 564, 1970

Essbach, H.: Paidopathologie. Leipzig: Thieme 1961

Esterly, J.R. und J.L. Talbert: Jejunal atresia in twins with presumed congenital rubella. Lancet 1, 1028, 1969

Fanconi, G. und A. Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie. Basel-Stuttgart: Schwabe 1972

Ferner, H.: Entwicklungsgeschichte des Menschen. München/Basel: Reinhardt 1967

Fonkalsrud, E.W., A.A. de Lorimier und D.M. Hays: Congenital

atresia and stenosis of the duodenum: A review compiled from the members of the surgical section of the American Academy of Pediatrics. Pediatr. 43, 79, 1969

Fonkalsrud, E.W.: Duodenal atresia or stenosis. In: Bergsma, D.: Birth Defects, Atlas and Compendium. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1973

Forshall, I.: Prognosis for children undergoing operation during the first few weeks of life. Proc.Roy.Soc.Med. 53, 954, 1960. Zit. n. Krawinkel, C.: Klinik und Erbprognose bei genetisch bedingten kindlichen Fehlbildungen. Inaug.Diss.München 1974

Fuhrmann, W., A. Rieger und F. Vogel: Zwei Beobachtungen zur Genetik der Atresia ani. Arch.Kinderheilk. 158, 264, 1958

Gal, J., B. Kirman und J. Stern: Hormonal pregnancy tests and congenital malformation. Nature 216, 83, 1967. Zit.n. Nocke (1978)

Gravier, L. und W.K. Sieber: Hirschsprung's disease and mongolism. Surg. 60, 458, 1966. Zit.n. Pilling und Cresson (1969)

Grosfeld, J.L.: The small intestine. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Med.Publ. 1979

Gross, R.E.: The surgery of infancy and childhood. Philadelphia & London, W.B.Saunders Co., 1953. Zit.n. Hecker (1962)

Halsband, H. und F. Rehbein: Atresien des Jejunum und Ileum. Z.Kinderchir. 7, 411, 1969

Hanson, J.W., A.P. Streissguth und D.W. Smith: The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. J.Pediatr. 92, 457, 1978. Zit.n. Majewski (1978a)

Hartl, H.: Omphalocele und Zwerchfellücken. Langenbecks Arch. klin.Chir. 298, 610, 1961

Hasse, W.: Associated malformation with anal and rectal atresias. Progr.Ped.Surg. 9, 99, 1976

Hays, D.M.: Intestinal atresia or stenosis. In: Bergsma, D.: Birth Defects. Atlas and Compendium. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1973

Hecker, W.Ch.: Problematik und Klinik der kongenitalen Atresien des Digestionstraktes. Habilitationsschrift Berlin 1962. In: Ergebn.Chir.Orth. Vol 44, 247, 1962

Hecker, W.Ch.: Elementare Kinderchirurgie. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1975

Heinrich, R. und D. Woiczeckowski: Die anorektale Mißbildung, Begleitmißbildungen und Beckenmaße. Arch.Kinderheilk. 178, 80, 1969

Helbig, D.: Beitrag zur Gastroschisis. Chirurg 32, 504, 1961

Helbig, D.: Mißbildungen der vorderen Bauchwand und ihre Behandlung. Mü.Med.Wschr. 106, 2047, 1964. Zit.n. Pieck (1968)

Herzog, B.: Die Ösophagusatresie. Med.Neuh. 4, 1, 1971

Hofmann, S. und G. Heinemann: Zu den Problemen der Omphalocele. Z.Kinderchir. 5, 206, 1967

Holder, T.M. und K.W. Ashcraft: Esophageal atresia. In: Bergsma, D.:Birth Defects, Atlas and Compendium. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1973

Holder, T.M., D.T. Cloud, J.E. Lewis und G.P. Pilling: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Pediatr. 34, 542, 1964

Johnson, D.G. und T.M. Holder: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. In: Bergsma, D.: Birth Defects, Atlas and Compendium. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1973

Jones, P.G.: Clinical paediatric surgery. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications 1976

Jones, K.L., D.W. Smith, A.P. Streissguth und N.C. Myrianthopoulos: Outcome in offspring of chronic alcoholic women. Lancet 1, 1076, 1974

Kalterer, H. und J. Warkany: Congenital malformations of the rectum and urogenital system included by maternal hypervitaminosis A in stranes of inbred mice. Anat.Rec. 136, 219, 1960. Zit. n. Schärli (1971)

Kaufmann, H.J.: Megacolonformen und Mikrocolon. In: Opitz, H. und F. Schmid: Handbuch der Kinderheilkunde. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971

McKeown, T., B. McMahon und R.G. Record: An investigation of sixty-nine cases of exomphalos. Amer.J.Hum.Genet. 5, 568, 1953. Zit.n. Krawinkel, C.: Klinik und Erbprognose bei genetisch bedingten kindlichen Fehlbildungen. Inaug.Diss.München 1974

Kiesewetter, W.B., C.R. Turner und W.K. Sieber: Imperforate anus: Review of 16 years experience with 146 patients. Am.J.Surg. 107, 412, 1964

Kiesewetter, W.B.: Rectum and anus. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Med.Publ. 1979

Kreipe, U.: Mißbildungen innerer Organe bei Thalidomidembryopathie. Arch.Kinderheilk. 176, 33, 1968

Krenn, R.: Zur Problematik der Omphalocele und Gastroschisis. Wien.Med.Wschr. 30-32, 542, 1970

Kröling, P.: Ergebnisse operativer und konservativer Behandlung von Neugeborenen mit geschlossenen Omphalocelen. Inaug.Diss. München 1973

Kucera, J.: Exposure to fat solvents, a possible cause of sacral agenesis in man. J.Pediat. 72, 857, 1968

Ladd, W.E. und R.E. Gross: Congenital malformations of the anus and rectum. Amer.J.Surg. 23, 167, 1934. Zit.n. Hecker (1962)

Langman, J.: Medizinische Embryologie. Stuttgart: Thieme 1972

Lassrich, M.A. In: Harnack, G.-A.v.: Kinderheilkunde. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974

Lehmann, W.: In: Becker, P.E.: Humangenetik, Bd. III/2. Stuttgart: Thieme 1972

Lenz, W.: Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1, 271, 1962

Lenz, W.: Medizinische Genetik. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme 1976

Loeschke, A.: Anomalien und Erkrankungen des Nabels. In: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Hrsgb. Joppich, G. 22.Aufl. Stuttgart: Fischer 1971

de Lorimier, A.A., E.W. Fonkalsrud und D.M. Hays: Congenital atresia and stenosis of the jejunum and ileum. Surg. 65, 819, 1969

Louw, J.H.: Congenital intestinal atresia and stenosis in the newborn. Anuals of the Royal College of Surgeons of England 25, 209, 1959

Louw, J.H.: Jejunoileal atresia and stenosis. J.Pediat.Surg. 1, 8, 1966

Louw, J.H. und C.N. Barnard: Congenital intestinal atresia: Observations on its origin. Lancet 2, 1065, 1955

Lynn, H.B.: Duodenal obstruction. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Med.Publ. 1979

Lynn, H.B. und E.E. Espinas: Intestinal atresia. Arch.Surg. 79, 357, 1959

Majewski, F.: Untersuchungen zur Alkohol-Embryopathie. Fortschr. Med. 43, 2207, 1978a

Majewski, F.: Pränatale postkonzeptionelle Schäden. In: Bachmann, K.D. e.a.: Pädiatrie in Praxis und Klinik, B.d I. Stuttgart-New York: Fischer; Stuttgart: Thieme 1978b

Mau, G.: Frühgeburtsrisiko bei rezidivierenden Schwangerschaftsblutungen. Z.Geburtsh. u. Perinat. 181, 17, 1977

Meier-Ruge, W. und R. Morger: Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese und Klinik des Morbus Hirschsprung. Schweiz.Med.Wschr. 98, 209, 1968

Mellins, R.B. und S. Blumenthal: Cardiovascular anomalies and esophageal atresia. Amer.J.Dis.Child 107, 160, 1964

Meradji, M. und J.C. Molenaar: Kongenitale Atresie des Kolon. Z.Kinderchir. 18, 170, 1976

Mishalany, H.G. und F.B. Najjar: Familial jejunal atresia. J.Pediat. 73, 753, 1968

Mishalany, H.G., V.M. Der Kalonstian und M. Ghandour: Familial congenital duodenal atresia. Pediatr. 46, 629, 1970

Moore, T.C. und E.A. Lawrence: Congenital malformations of the rectum and anus. Surg.Gyn.Obstet. 95, 281, 1952

Moore, R.C.: Gastroschisis with antenatal evisceration of intestines and urinary bladder. Ann.Surg. 158, 263, 1963

Müller, H.J.: Humangenetische Diagnostik. In: Bachmann, K.D. e.a.: Pädiatrie in Praxis und Klinik, Bd.I. Stuttgart-New York: Fischer; Stuttgart: Thieme 1978

Müntener, M.: Zur Genese der Omphalocele und "Gastroschisis". (Paraumbilikaler Bauchwanddefekt). Z.Kinderchir. 8, 380, 1970

Murken, J.-D. und A. Albert: Genetic counselling in cases of anal and rectal atresia. Progr.Ped.Surg. 9, 115, 1976

Murken, J.-D., K. Devens und H.J. Eversmann: Zur kausalen Genese der angeborenen Atresien des Verdauungstraktes. Z.Kinderchir. 7, 326, 1969

Murken, J.-D.: Vererbung und Krankheitsbereitschaft. In: Keller, W. und A. Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Stuttgart: Thieme 1977

Myers, N.A. und E. Aberdeen: The esophagus. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Med.Publ. 1969

Neubert, D.: Medikamentöse Noxen als Indikation zum Schwangerschaftsabbruch. Internist 19, 304, 1978

Nishimura, H. und T. Tanimura: Clinical aspects of the teratogenicity of drugs. New York: Experta Medica, Amsterdam und American Elsevier Publ.Co. 1976. Zit.n. Degenhardt (1978)

Nixon, H.H.: Intestinal obstruction in the newborn. Arch.Dis-Childh. 30, 13, 1955

Nixon, H.H. und A.W. Wilkinson: Abnormalities of the gastrointestinal system. In: Norman, A.P.: Congenital abnormalities in infancy. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 1963

Nocke, W.: Sind weibliche Sexualsteroide teratogen? Gyn. 11, 119, 1978

Nora, J.J. und A.H. Nora: Birth defects and oral contraceptives. Lancet 1, 941, 1973. Zit.n. Nocke (1978)

Nora, J.J., A.H. Nora, A.G. Perinchief, J.W. Ingram, A.K. Fountain und M.J. Peterson: Congenital abnormalities and first-trimester exposure to progestagen / oestrogen. Lancet 1, 313, 1976. Zit.n. Nocke (1978)

Okamoto, E. und T. Ueda: Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. J.Pediat. Surg. 2, 437, 1967

Pache, H.-D.: Pathologie der Vorgeburtsperiode. In: Keller, W. und A. Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Stuttgart: Thieme 1977

Partridge, J.P. und H.M. Gough: Congenital abnormalities of the anus and rectum. Brit.J.Surg. 49, 37, 1961

Passarge, E.: Congenital malformations and maternal diabetes. Lancet 1, 324, 1965

Passarge, E.: The genetics of Hirschsprung's disease. Evidence for heterogeneous etiology and study of sixty-three families. New Eng.J.Med. 276, 138, 1967

Pedersen, J.: Die Schwangerschaft und das Kind der diabetischen Frau. Dtsch.med.J. 23, 595, 1972. Zit.n. Theile (1978)

Pellerin, D. und P. Bertin: Genitourinary malformations and vertebral anomalies in anorectal malformations. Zschr.Kinderchir. 4, 375, 1967

Pfeiffer, W.: Prävention angeborener Behinderungen. Diagnostik 10, 7, 1977

Pfeiffer, R.A. und W. Lenz: Skeletmißbildungen der unteren Körperhälfte bei Kindern diabetischer Mütter. Mschr.Kinderheilk. 116, 221, 1968. Zit.n. Theile (1978)

Pickett, L.K.: Omphalocele. In: Bergsma, D.: Birth Defects, Atlas and Compendium. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1973a

Pickett, L.K.: Gastroschisis. In: Bergsma, D.: Birth Defects, Atlas and Compendium. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1973b

Pieck, H.: Problematik und Klinik der Omphalocele, der Gastroschisis und der vesico-intestinalen Spalte. Inaug.Diss.Heidelberg 1968

Pilling, G.P. und S.L. Cresson: Hirschsprung's disease. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Med. Publ. 1969

Rehbein, F.: Angeborene Verschlüsse des Anus und Rectum. Kinderärztl.Pr. 26, 69, 1958

Rehbein, F.: Kinderchirurgische Operationen. Stuttgart: Hippokrates 1976

Rehbein, F. und I. Waldmann: Die Dünndarmatresie. Dt.Med.Wschr. 18, 861, 1964

Rickham, P.P.: Rupture of exomphalos and gastroschisis. Arch.Dis. Childh. 38, 138, 1963. Zit.n. Müntener (1970)

Santulli, T.V.: Rectum and anus. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Med.Publ. 1969

Say, B. und P.S. Gerald: A new polydactyly/imperforate anus/vertebral-anomalies syndrome? Lancet 2, 688, 1968

Schärli, A.F.: Angeborene Mißbildungen des Rektums und Anus. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1971

Schmidt-Matthiesen, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart-New York: Schattauer 1975

Schönenberg, H.:Skeletfehlbildungen bei Anal- und Rektumatresie. Mschr.Kinderheilk. 118, 149, 1970

Schulte, F.J.: Krankheiten des Früh- und Neugeborenen. In: Joppich, G.: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Stuttgart: Fischer 1975

Schuster, S.R.: Omphalocele, hernia of the umbilical cord and gastroschisis. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Med.Publ. 1979

Scott, J.E.S.: The frequency of coincident urinary tract abnormalities in cases of imperforate anus. Z.Kinderchir. 7, 107, 1969

Seidenberg, J. und F. Majewski: Zur Häufigkeit der Alkohol-Embryopathie in den verschiedenen Phasen der mütterlichen Alkohol-Krankheit.Suchtgefahren 24, 63, 1978. Zit.n.Majewski 1978a

Seifert, G.: Pancreas. In: Doerr, W.: Organpathologie. Stuttgart: Thieme 1974

Shaw, A.: Intestinal obstruction in the newborn. Paediatrician 1, 88, 1972/73

Sieber, W.K.: Hirschsprung's disease. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Med.Publ. 1979

Smith, E.D.: Urinary anomalies and complications in imperforate anus and rectum. J.Ped.Surg. 3, 337, 1968

Stage, D.: Segmental colon resection in the treatment of congenital megacolon (Hirschsprung's disease). Am.J.Surg. 105, 93, 1963. Zit.n. Pilling und Cresson (1969)

Starck, D.: Embryologie. Stuttgart: Thieme 1965

Stern, L., A. Ramos und I. Light: Sacral agenesis in infants of diabetic mothers. Lancet. 1, 1393, 1965

Stieve, F.-E.: Strahlenexposition als Indikation zum Schwangerschaftsabbruch. Internist 19, 299, 1978

Swenson, O.: Hirschsprung's disease (aganglionic megacolon). New Eng.J.Med. 260, 972, 1959. Zit.n. Krawinkel, C.: Klinik und Erbprognose bei genetisch bedingten kindlichen Fehlbildungen. Inaug.Diss. München 1974

Swenson, O. und L. Grana: Longterm results of surgical treatment of imperforate anus. Dis.Colon Rectum 5, 13, 1962

Swenson, O.: Congenital megacolon. Pediat.Clin.N.Amer. 14/1, 187, 1967. Zit.n. Krawinkel, C.: Klinik und Erbprognose bei genetisch bedingten kindlichen Fehlbildungen. Inaug.Diss. München 1974

Swenson, O., J.O. Sherman und J.H. Fisher: Diagnosis of congenital megacolon: An analysis of 501 patients. J.Ped.Surg. 8, 587, 1973

Thalhammer, O.: Pränatale Erkrankungen des Menschen. Stuttgart: Thieme 1967

Thalhammer, O.: Embryopathien. In: Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. I/1. Hrsgb. Opitz, H. und F. Schmid. Berlin: Springer 1971

Theile, U.: Genetische Fragen bei Diabetes mellitus. Internist 19, 458, 1978

Thompson, M.W. und J.S. Thompson: Genetic considerations. In: Mustard, W.T. e.a.: Pediatric Surgery. Chicago: Year Book Med. Publ. 1969

Töndury, G.: Über den Infektionsweg und die Pathogenese von Virusschädigungen beim menschlichen Keimling. In: Teratogenesis. Basel/Stuttgart: Schwabe 1964

Töndury, G.: Zur Pathogenese der Ösophagusatresie. Z.Kinderchir. 16, 118, 1975

Touloukian, R.J.: Colon atresia or stenosis. In: Bergsma, D.: Birth Defects, Atlas and Compendium. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1973a

Touloukian, R.J.: Anorectal malformations. In: Bergsma, D.: Birth Defects. Atlas and Compendium. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1973b

Touloukian, R.J.: Colon aganglionosis. In: Bergsma, D.: Birth Defects. Atlas and Compendium. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1973c

Tünte, W.: Zur Häufigkeit angeborener Mißbildungen des Zentralnervensystems und Verdauungstraktes in den Jahren 1950-1961. Humangenetik 6, 29, 1968a

Tünte, W.: A new polydactyly/imperforate-anus/vertebrale-anomalies syndrome? Lancet 2, 1081, 1968b

Tünte, W.: Analatresie bei Zwillingen. Z.Kinderheilk. 106, 21, 1969

Van Gelder, D.W. und H.W. Kloepfer: Familial anorectal anomalies. Pediatr. 27, 334, 1961

Vogt, E.C.: Congenital esophageal atresia. Am.J.Roentgenol. 22, 463, 1929. Zit.n. Hecker (1962)

Weinberg, A.G.: Hirschsprung's disease - a pathologist's view. In: Rosenberg, H.S. und R.P. Bolande: Perspectives in pediatric pathology. Vol. 2. Year Book Med.Publ. Chicago 1975

Weinstein, E.D.: Sex-linked imperforate anus. Pediatr. 35, 716, 1965

Weitzel, H.: Pränatale Diagnostik neuraler Dysraphien durch die alpha-Feto-Proteinbestimmung. In: Pränatale Diagnostik.Stuttgart: Enke 1978

Weyers, H.: Das Syndrom der multiplen Blindverschlüsse. Dt. Krk.Pfl.zschr. 12, 1976

Wilkinson, A.W.: Recent advances in paediatric surgery. Churchill, J.A. LDT 1963

Willital, G.H.: Frühdiagnose des M. Hirschsprung in der Neonatalperiode. Mschr.Kinderheilk. 120, 185, 1972

Winkler, J.M. und E.D. Weinstein: Imperforate anus and heredity. J Pediat.Surg. 5, 555, 1970

Winter, S.T. und M. Zeltzer: Congenital atresia of the ileum in two brothers. J.Pediat. 49, 194, 1957

Witkowski, U. und O. Prokop: Genetik erblicher Syndrome und Mißbildungen. Berlin: Akademie-Verlag 1976

Wyllie, C.G.: Lancet 1, 847, 1957. Zit.n. Ehrenpreis (1970)

L e b e n s l a u f

Am 22. Juni 1950 wurde ich, Waltraud Radtke, als zweites Kind des Bankkaufmanns Herbert Radtke und seiner Ehefrau Waltraud, geb. Hornschuch, geboren.

Nach vier Grundschuljahren von 1956 - 1960 an der Volksschule Planegg besuchte ich bis 1966 das Kurt-Huber-Gymnasium Gräfelfing und wechselte dann an das Bertolt-Brecht-Gymnasium München-Pasing, wo ich 1970 das Abitur ablegte.

Zum Sommersemester 1971 immatrikulierte ich mich im Fach Physik an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ab Sommersemester 1973 begann ich an derselben Universität Medizin zu studieren, bestand im März 1975 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1976 den ersten, im März 1978 den zweiten und im April 1979 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Die Approbation als Ärztin wurde mir am 25. Mai 1979 erteilt.